

KLINISCHE ENDOKRINOLOGIE

EIN LEHRBUCH FÜR ARZTE
UND STUDIERENDE

VON

DR. ARTHUR JORES

○ PROFESSOR
DIREKTOR DER II MED UNIVERSITÄTS-KLINIK
HAMBURG EPPENDORF

DRITTE
UMGEARBEITETE UND ERGANZTE AUFLAGE

¹
MIT 90 ZUM TEIL FARBIGEN ABBILDUNGEN



BERLIN GÖTTINGEN HEIDELBERG
SPRINGER-VERLAG

1949

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Hormone und Inkrete	1
Endokrine Krankheiten	7
A Ätiologie und Pathogenese	7
B Diagnose	10
C Therapie	11
I Allgemeine Therapie	11
II Spezielle Therapie	12
a) Operation und Röntgenbestrahlung	12
b) Hormontherapie	13
Das Hypophysen-Zwischenhirnsystem und seine Krankheiten	16
A Anatomie	16
B Physiologie	23
I Die Wirkungen der Hypophysektomie	23
II Die Hypophysenhormone	24
a) Die Hormone des Vorderlappens	25
1 Die glandotropen Hormone	25
	30
	40
	40
	40
	41
	43
C Die Funktionen der Hypophyse und ihre Stellung im endokrinen System Die endokrinen Korrelationen	43
	43
	50
I Beziehungen der Hypophyse zum Zwischenhirn	52
D Die Krankheiten des Hypophysen-Zwischenhirnsystems	53
I Allgemeines	54
	54
	der Struktur der Sellae
	55
	55
	amoren
	58
	60
	62
	62
c) Diagnose	63
f) Therapie	63
1 Strahlentherapie	64
2 Operative Therapie	64
III Die Akromegalie	65
IV Hypophysärer Riesenwuchs Gigantismus	70
V Die Akromikrie	77
VI Hypophysärer Zergwuchs (Nanosomia pituitaria) und hypophysärer Infantilismus	76
VII Bipothaler Pituitarismus Morbus Cushing.	81
VIII Dystrophia adiposogenitalis Morbus Frohlich	93
IX Die LAURENCE MOON BIEDERsche Krankheit	97
X Die LAURENCE MOON BIEDERsche Krankheit	99

- VI Regulation der Schilddrüsenaktivität
- VII Zusammenfassung
- C Die Krankheiten der Schilddrüse
 - I Die Hyperthyreosen Morbus Basedow
 - II Die Hypothyreosen
 - a) Das Myxödem des Erwachsenen
 - b) Das Myxödem des Kindes
 - c) Der endemische Kretinismus
- D Therapie mit Schilddrüsenhormonen
 - I Allgemeine Richtlinien
 - II Spezielle Richtlinien
 - a) Die Hormonbehandlung der Hyperthyreosen
 - b) Die Hormonbehandlung bei anderen Erkrankungen
- E Die Rolle der Schilddrüse bei anderen Erkrankungen
- Die Epithelkörperchen und ihre Krankheiten
 - A Anatomie
 - B Physiologie
 - I Wirkungen des Parathormons
 - II Funktion des Parathormons
 - III Funktion des Parathormons
 - IV Funktion des Parathormons
 - V Funktion des Parathormons
 - C Die Krankheiten der Epithelkörperchen
 - I Der Hyperparathyreoidismus Osteitis fibrosa generalisata (Recklinghause'sche Krankheit)
 - II Hypoparathyreoidismus Die Tetanie
 - D Die Rolle der Epithelkörperchen bei anderen Krankheiten
 - I Hyperfunktion der Epithelkörperchen
 - II Hypofunktion der Epithelkörperchen
- Die Thymusdrüse und ihre Krankheiten
 - A Anatomie
 - B Physiologie
 - C Die Rolle der Thymusdrüse bei einigen Krankheiten
 - D Therapie mit Thymusextrakten
- Das Inselorgan und seine Krankheiten
 - A Anatomie
 - B Physiologie
 - I Die Wirkung des Insulins
 - II Steuerung der Insulinabgabe
- Die Nebennieren und ihre Erkrankungen
 - A Anatomie
 - B Physiologie
 - I Die Nebennierenrinde
 - II Die Nebennierenmark

	Seite
E Die Paragangliome des Nebennierenmarkes	300
F Therapie mit Nebennierenrindenpräparaten	303
G Die Rolle der Nebennieren bei anderen Krankheiten	306
I Infektionskrankheiten	306
II Hypertonie und Arteriosklerose	306
H Die Keimdrüsen und ihre Krankheiten	309
A Entwicklungsgeschichte	308
B Anatomie	308
I Hoden	308
II Ovar	309
C Physiologie	310
I	310
II	310
III	310
IV	313
V	314
VI	316
VII	318
VIII	319
IX	320
X	321
D Die Geschlechtlichkeit	322
I	322
II	323
III	324
IV	325
V	325
VI	326
VII	327
VIII	332
E Die Krankheiten der Keimdrüsen	332
I Der Hypogenitalismus	332
a) Die Kastration	332
b) Der Eunuchoidismus	334
c) Störungen der Keimdrüsenfunktion beim Weibe	336
d) Das Klimakterium	337
1 Das männliche Klimakterium	337
2 Das weibliche Klimakterium	337
II Hypergenitalismus	338
a) Hypergenitalismus beim Manne	338
b) Hypergenitalismus bei der Frau	338
1 Granulazelltumoren	339
2 Chorion epithelom	339
III Pubertas praecox	339
a) Der männliche Pubertas praecox	340
b) Der weibliche Pubertas praecox	340
c) Der Pubertas praecox bei der Frau	341
d) Der Pubertas praecox bei der Frau	343
e) Der Pubertas praecox bei der Frau	343
f) Der Pubertas praecox bei der Frau	344
g) Der Pubertas praecox bei der Frau	347
h) Der Pubertas praecox bei der Frau	347
i) Der Pubertas praecox bei der Frau	349
j) Der Pubertas praecox bei der Frau	349
F Therapie mit Sexualhormonen	350
I Die Keimdrüsenimplantation	350

Hormone und Inkrete.

Das Wort *Hormon* leitet sich von dem griechischen *hormao* ab und bedeutet antreiben. Der Ausdruck stammt von BAYLISS und STARLING die 1903 das Sekretin in der Darmschleimhaut entdeckten und erkannten daß es sich hier um ein ganz allgemein gültiges Prinzip der Reizübertragung durch chemische Sendboten handelt. Heute kennen wir eine Fülle derartiger Antriebsstoffe oder

kleinsten Mengen und es ist bemerkenswert, daß sie in sehr geringen Mengen ausreichen, um eine spezifische Wirkung zu erzielen.

naheren Einzelheiten der drei Hormongruppen

Tabelle I Übersicht über die Hormone der Tiere

Bezeichnung der Hormongruppe	Bildungsort	Wirkungsort	Art und Weg des Hormontransportes	Beispiele
Zellhormone	Bildungs- und Wirkungsort liegen meist in einer Zelle		Hauptsächlich Diffusion	Realisatoren der Gene (Genhormone), Regulatoren der Protozoen
Aglanduläre Gewebshormone	Zellen die nicht drüsiger Natur zu sein brauchen	Liegt vom Bildungsort mehr oder weniger weit entfernt	Diffusion oder strömende Körperflüssigkeiten	Viele Determinationsstoffe — Herz hormone, Neurohormone, Histamin, Cholin u. a. m.
Glanduläre Gewebshormone (= Drüsen hormone)	Drüsen mit innerer Sekretion	Liegt vom Bildungsort meist weit entfernt	Transport durch strömende Körperflüssigkeiten	Die bisher in der Wirbeltierphysiologie als Hormone bezeichneten Regulatoren inkretorischen Ursprungs

Die Lehre von der inneren Sekretion ist damit für das Säugetier und den Menschen gleichbedeutend mit der Lehre von der Funktion dieser speziell der Hormonproduzenten. Es ist daher zu erwarten, daß sie in der Zukunft eine noch größere Rolle spielen werden.

Der engere Begriff obwohl sich diese begriffliche Unterscheidung im Sprachgebrauch nicht durchgesetzt hat. Als Produzenten derartiger Inkrete sehen wir nicht nur Drüsen sondern auch in spezieller Weise umgebautes Nervengewebe wie es in dem chromaffinen System und dem Hypophysenhinterlappen

vorliegt Die Inkrete werden in die Blutbahn oder auch in das Nervengewebe — *Neurokrin* — *thicus* (?) — Inkrete steuern die pflanzung

Das sinnvolle und zweckmäßige Zusammenspiel des Zellenstaates eines Organismus mit seiner kleinsten Einheit der Zelle und seiner größeren dem Organ ist überhaupt nur vorstellbar wenn Einrichtungen geschaffen sind welche die Funktion dieser Einzelteile in dem richtigen Ausmaße und zur rechten Zeit aufeinander abstimmen Um diese ungeheuer komplizierte uns immer wieder tiefste Bewunderung abnotigende Zweckmäßigkeit in den Funktionsabläufen zu garantieren sehen wir im wesentlichen zwei Einrichtungen getroffen die chemische und die nervöse Regulation Die nervösen Sendboten unterscheiden sich von den chemischen dadurch daß sie Reize weit schneller als die chemischen weiterleiten bzw beantworten Wenn eine rasche zeitlich begrenzte Reizübermittlung erforderlich ist bedient sich der Organismus der nervösen Reizübertragung Bei langsamen aber über längere Zeit erforderlichen Einwirkungen treten die chemischen Sendboten in ihr Recht Das enge Zusammenspiel zwischen beiden Arten der Regulation das uns später noch verschiedentlich beschäftigen wird erhellt schon an diesem Punkte aus der Tatsache daß häufig zwischen den nervösen Impuls und das Erfolgsorgan noch als Bindeglied ein chemischer Reiz eingeschaltet ist So bewirkt die Reizung des Sympathicus an der End

des Vagus die Bildung von Acetylcholin Zunächst ist es aber aus erforderlich daß wir die chemische Regulation für sich betrachten

Die chemische Regulation ist die phylogenetisch älteste Form der Reizübermittlung aber erst relativ spät in der Entwicklungsreihe sehen wir das Auftreten von drüsigen Organen denen die Aufgabe zukommt zur Regulierung bestimmter Vorgänge bestimmte chemische Sendboten zu bilden Bis vor kurzem glaubte man daß diese Eigentümlichkeit erst bei den Wirbeltieren auftritt doch hat die neuere Zoologie gezeigt daß es auch bei niederen Tieren Stoffe gibt die von bestimmten Zellgruppen gebildet werden die wir durchaus den Inkreten der Säugetiere an die Seite stellen können Erinnert sei z B an die Hautungshormone und Verpuppungshormone der Insekten oder an die Farbwechselhormone der Crustaceen Wenn so also die Grenze zwischen Wirbeltieren und Wirbellosen anfangt sich zu verwischen so bleibt doch die Tatsache bestehen daß in wirklich ausgeprägter Form Organe deren Aufgabe es ist derartige chemische Sendboten zu produzieren erst beim Wirbeltier auftreten

und finden sich in chemisch identischer Form Es besteht keinerlei Anhaltspunkt auch das Thyroxin des Frosches ein anderes ist als das von der Schilddrüse beim Menschen gebildete Adrenalin bzw Thyroxin Insulin vom Pankreas der Fische heilt den menschlichen Diabetes ebenso wie das aus dem Rinder Schweine und Schafpankreas gewonnene Produkt Diese Feststellung bedarf einer gewissen Einschränkung G. VERBURGH und GORSMAN wurde nämlich gezeigt daß es für das gonadotrope Hormon gibt Dies hängt zusammen mit den Sexualhormonen Alle uns bekannten Hormone steuern bei diesen

das Wachstum und die Reifung (Metamorphose) beeinflusst und wird erst beim Warmbluter, bei dem es seine Wachstumswirkung keineswegs verloren hat, das Hormon, das die Verbrennungsintensität steuert. Interessant ist auch der Funktionswechsel des Prolactins. Prolactin, ein Hormon des Hypophysenvorderlappens, bewirkt beim Säugetier die Milchsekretion. Bei der Taube fordert es die Bildung der Kropfdrüse, die nach dem Schlupfen der jungen Tiere eine Kropfmilch produziert (RIDDLE). Änderungen in der Wirkung der Inkrete beobachten wir in der Tierreihe, abgesehen von den eben erwähnten Funktionswandlungen, in zweierlei Hinsicht, die Menge der produzierten Hormone und die Empfindlichkeit bzw. Ansprechbarkeit des Erfolgsorgans wechseln. In dieser Hinsicht können niemals Rückschlüsse von einer Tierart auf die andere bzw. auf den Menschen gemacht werden. Für den Wandel der Empfindlichkeit gibt es viele Beispiele. So ist die Maus funktional empfindlicher gegenüber dem gonado-

tronalen Hormon als die Ratte. Die Ansprechbarkeit der Eierstöcke der Ratte gegenüber dem gonadotropen Hormon des Vorderlappens nimmt mit dem Lebensalter ab. So spricht das Ovar des ganz jungen Tieres auf das gonadotrope Hormon des Vorderlappens überhaupt nicht an. Zur Zeit der Pubertät besteht erst die Reaktionsbereitschaft. Der gravide Ratte, der Uterus zur Zeit der Geburt hat jetzt gezeigt, daß das Adrenalin in denjenigen Dosen in denen es im Blut vorhanden ist, nicht anspricht, hingegen das Gefäßsystem des ruhenden Muskels durch Adrenalin zur Verengung gebracht wird.

Über die chemische Natur der Hormone sind wir zum Teil bereits recht gut orientiert. Die heute in ihrer chemischen Konstitution noch nicht aufgeklärten Hormone gehören überwiegend in die Gruppe der Proteohormone, d. h., sie sind entweder selbst Eiweißkörper oder kommen in wirksamer Form nur an Eiweißkörper gebunden vor. In der chemischen Konstitution dieser Hormone liegen offenbar ganz ähnliche Verhältnisse vor wie bei den Fermenten (DIASCHERL und AMON). Für diese wurde die Vorstellung entwickelt, daß die prosthetische Gruppe, das Co Ferment mit dem Eiweißträger, dem Apo Ferment, das Holo Ferment bildet. Es ist wohl sicher sehr wahrscheinlich, daß wir uns den Bau der Proteohormone ähnlich vorstellen müssen. Vielleicht, daß die große Zahl der in der Hypophyse gebildeten Proteohormone auf diese Weise eine verhältnismäßig einfache Erklärung findet. Die Unterschiede sind dann nicht in der prosthetischen Gruppe, sondern in dem Eiweißträger gelegen. Diejenigen Hormone, die wie die Sexualhormone eine ständige Wirkung ausüben, sind chemisch stabile Körper, die im Blut kreisen und mit dem Harn ausgeschieden werden. Derartig hoch wirksame Hormone wie das Adrenalin mit seinen universellen Angriffspunkten, aber nur einer zeitlich sehr eng begrenzten und lokalisierten Funktion, sind chemisch leicht angreifbar und daher in den Körpersäften kaum nachzuweisen. Sie werden unmittelbar, nachdem sie ihre Wirkung entfaltet haben, zerstört.

Die neuere Forschung hat gelehrt, daß Hormonwirkungen entgegen der früheren Annahme nicht absolut spezifisch sind. Während man noch vor kurzem glaubte, hier Wirkungen vor sich zu haben, die man durchaus ähnlich wie die

richtige Regulation von besonderer Bedeutung. In der Jugend bildet die Hypophyse Wachstumshormon und auch die Schilddrüse entfaltet ihre Wachstumswirkungen. Eine Keimdrüsentätigkeit besteht noch nicht. Der Hypophysenvorderrappen enthält kaum gonadotropes Hormon. Zur Zeit der Pubertät tritt die Bildung von Wachstumshormonen zurück, es wird jetzt vermehrt gonadotropes Hormon gebildet, auf das die Keimdrüsen sofort ansprechen. Dann folgt die Periode der Reife und im Klimakterium stellt die Keimdrüse ihre Tätigkeit ein. Die Bedeutung der zeitlich richtigen Regulation wird uns bei den Krankheitsbildern der Pubertas praecox oder des Riesenwuchses besonders klar. Worin die zeitlich begrenzte Tätigkeit dieser Hormondrüsen ihren Grund hat und in welcher Form sie gesteuert wird, ist einstweilen noch unklar. Es wurde bereits darauf

durch Zu- bzw. Abnahme des Lichtes mit den Jahreszeiten gesteuert wird (BISSENETTE und BENOIT).

Ein wesentliches Kennzeichen der Hormone im Gegensatz zu den übrigen Ergüssen besteht darin, daß sie in den meisten Fällen in sehr geringen Mengen wirken. Die Dinge, die zwischen den gonadotropen Hypophysenhormonen und den von ihnen stimulierten Inkretedrüsen hier bildet sich zwischen dem Hypophysenhormon und dem entsprechenden Hormon der peripheren Drüse insoweit ein antagonistisches Verhältnis aus, als das Hypophysenhormon die Bildung des betreffenden Hormons

Korrelationen der Hormone untereinander verknüpft sein.

COLLIP machte mit seinen Mitarbeitern die Entdeckung, daß bei standiger Verabfolgung verschiedener Hormone im Tierversuch diese in ihrer Wirkung nachlassen und schließlich nur noch sehr hohe Dosen einen Effekt erzielen. Er konnte aus dem Blut solcher Tiere Stoffe gewinnen, die bei Zusatz zu dem Hormon in unbehandelten Tieren die Wirkungen bremsen. Er bezeichnete diese Stoffe

Antihormone lassen sich auch am leichtesten mit Proteohormonen auslösen.

Eine weitere wichtige Frage ist die nach den Möglichkeiten, die der Organismus im Harn wieder zu verermentativem Wege zum Oestron an Schwefel und damit sehr wahrscheinlich in der Schwangeren ausgeschieden wird, also schon im Organismus

Die Frage der Regulationen im hormonalen Geschehen wird nun noch komplizierter durch den Hinzutritt der nervösen Regulation die überwiegend an das vegetative System gebunden ist

Die hormonale und nervöse Regulation laufen nicht nebeneinander her, sondern greifen eng ineinander ein. Samtliche Hormondrüsen erhalten Fasern des vegetativen Systems. Es ist durch viele Versuche wie klinische Beobachtungen erwiesen, daß das vegetative System die Hormondrüsen in ihrer Tätigkeit beeinflusst. Diese nervöse Steuerung ist aber nur ein Faktor, denn auch völlig entnervte Drüsen genügen den Anforderungen. Abgesehen von dieser Innervation jeder einzelnen Hormondrüse gibt es noch zwei Zentralpunkte an denen eine enge Bindung

Zwischenhirn kommt diesem Organ in der Steuerung der gesamten Vorgänge des Stoffwechsels, des Wachstums und der Reife eine besondere Aufgabe zu. Dieser Komplex, den wir heute als funktionelle Einheit in seiner überragenden Bedeutung erkannt haben, zeigt die enge und unlosbare Verbindung zwischen

In der hormonal-nervösen Regulation liegt eines der großen Wunder und Geheimnisse des Lebens verborgen, durch das überhaupt erst die Existenz des Organismus als Ganzes ermöglicht wird.

Endokrine Krankheiten.

A. Atiologie und Pathogenese.

Ein großer Teil der endokrinen Erkrankungen beruht auf einer Funktionssteigerung bzw. -minderung der betreffenden endokrinen Drüse. Die Mehr oder Minderproduktion eines Hormons über das Maß des notwendigen hinaus führt zu einem abnormalen Ablauf der von dem Hormon geforderten Vorgänge des Stoffwechsels, Wachstums oder der Fortpflanzung und zu einer schweren Störung in dem gesamten Gefüge der innersekretorischen Drüsen. Nur bei den Erkrankungen der Zustände nicht große Zahl von Teiles dieser Hk

Man hat auch z. B. bei dem Morbus Basedow von der Möglichkeit einer Dysfunktion einer endokrinen Drüse gesprochen. Wenn wir unter Dysfunktion nichts weiter verstehen als eine fehlerhafte Funktion, bei der die Hormonabgabe in unrichtigen Mengen und — was auch von Bedeutung ist — zur unrichtigen Zeit erfolgt, so ist gegen diesen Ausdruck nichts einzuwenden. In diesem Sinne können wir gerade bei den hypophysären Erkrankungen sehr gut von Dysfunktionszuständen sprechen. Wenn aber darunter die Produktion eines fehlerhaften Hormons, das in einem abwegigen Sinne biologisch aktiv ist, verstanden werden soll, so müssen gegen diese Anschauung schwere Bedenken erhoben werden. Wir kennen wohl pathologische Vorgänge, in denen die chemischen Umsetzungen von den normalen insoweit abweichen, als Produkte, die in der Norm weiter verbrannt oder ausgeschieden werden, im dem Organismus verbleiben. Wir

kennen aber aus der pathologischen Physiologie keinen Fall, in dem ein völlig anderer Weg eingeschlagen wird. Bevor wir also die Möglichkeit einer Dysfunktion in dem eben gekennzeichneten Sinne als möglich zugeben, wird man erst ein drucksvolles Beweise am besten den direkten Beweis eines fehlerhaft gebauten und abwegig wirkenden Hormons verlangen. Diese Vorstellung ist auch deshalb unwahrscheinlich, weil nur zu genau wissen, Wirkungen völlig auf alle innersekretorischen Hormone beruhen.

Pathologisch anatomisch sehen wir als Grundlage Adenome der spezifischen Drüsenzellen, relativ reife Carcinome, die auch in ihrem morphologischen Bau gewisse Kriterien der Drüsenzellen, von denen sie ausgehen, nachahmen, oder einen Schwund des spezifischen Drüsenepithels durch akute bzw. chronische Entzündungen, durch Tumoren oder Metastasen, durch Parasiten oder als Folge von thrombotischen bzw. embolischen Prozessen.

Nun erschöpft sich aber die Symptomatologie keiner Erkrankungen der innersekretorischen Drüsen in dem Bild, das wir als einfache Folge der Hyper- und Hypoproduktion der Hormone zu erwarten hatten. Trotz weitgehender Übereinstimmung vieler Krankheitsbilder mit dem Zustand, wie wir ihn durch entsprechende Eingriffe im Tierversuche erzeugen können, sehen wir doch eine Reihe von Differenzen. Die Ursache liegt einmal in den Unterschieden der Emp-

Schwierigkeit, allgemeine Dosierungsvorschriften zu geben, erinnert zu werden. Diese Schwankungen der Empfindlichkeit der Erfolgsorgane machen sich bei Hormonmangel naturgemäß genau so bemerkbar wie bei Hormonzufuhr. Die individuellen Unterschiede in dem klinischen Bild derselben endokrinen Krankheit finden so eine zwanglose Erklärung. Die Überproduktion von Thyroxin läßt bei dem einen Kranken die Herzbeschwerden, bei dem anderen die Erscheinungen von seiten des Magens und Darmtractus mehr in den Vordergrund treten.

Es wurde in der Einleitung bereits betont, wie ungeheuer wichtig für die richtige Steuerung der vegetativen Funktionen die hormonale und nervöse Regulation ist. Wenn wir einmal vortreffend das S. 49 zur Darstellung dieser Korrelationen gegebene Schema betrachten, so sehen wir aus diesem, daß zwischen Inkretdrüse, Hypophyse und Zwischenhirn mehrfache Verbindungen vorliegen, welche die Hormonabgabe der peripheren Inkretdrüse in vielfacher Weise sichern. Bei diesem Prinzip der vielfachen Sicherung ist es zunächst nahezu unvorstellbar, aus welchen Gründen selbst wenn einmal infolge einer Adenombildung eine Überproduktion eines Hormons stattfindet, dieses System nicht ausreicht, die Regulation aufrechtzuerhalten. Wir kommen damit notwendig zu dem Schluß, daß zu der Entstehung einer innersekretorischen Erkrankung nicht nur eine mengenmäßig falsche Hormonproduktion gehört, sondern auch ein Versagen der Regulationen. Außerdem muß sich die fehlerhafte Hormonproduktion wegen der bestehenden Korrelationen auf viele andere Teile des neuroendokrinen Systems auswirken. Somit bleibt die Störung nie auf eine Inkretdrüse beschränkt, sondern zieht alle übrigen Drüsen mehr oder weniger stark in Mitleidenschaft. Hier liegt ein ganz wesentlicher Unterschied zu dem Tierversuch. Nachahmen können wir wohl die Minder- oder Überproduktion eines Hormons, aber im Tier

versuch trifft dies auf ein an sich intaktes System einer neuroendokrinen Regulation und kann sich infolgedessen gar nicht in völlig derselben Weise auswirken wie beim Menschen.

Wir kommen also zu der Schlußfolgerung, daß eine *Labilität der neuroendokrinen Regulationen Voraussetzung für die Entstehung endokriner Krankheiten ist*.

Endokrine Krankheiten kennen wir fast nur vom Menschen. Je höher ein Lebewesen organisiert ist, desto größere Bedeutung gewinnen die vegetativen Korrelationen, aber auch desto empfindlicher, komplizierter und lebensnotwendiger werden sie. Die endokrinen Erkrankungen spielen sich an dem ab, was E. J. KRAUS die „vegetative“ Person genannt hat. Das vegetative System und seine Zentren sind phylogenetisch der älteste Hirnabschnitt. Sie sind dem Bewußtsein entzogen, das Bindeglied zwischen Körper und Seele und diejenige Stelle, an der die von außen kommenden Einflüsse ihre notwendigen Rückwirkungen auf die vegetative Person ausüben. Der Mensch ist im Gegensatz zu den Tieren mit dem Danaergeschenk des Bewußtseins und des Verstandes gesegnet. Er hat beides dazu ausgenutzt, sich im Laufe der Jahrhunderte die Natur zu unterwerfen und dienstbar zu machen und sich selbst ein Dasein zu schaffen, das sich heute in einer Übertechnisierung, losgelöst von allen natürlichen Bindungen in einer künstlichen Umwelt abspielt. Er schuf sich dadurch eine Unabhängigkeit, die seinen Verstand Eroberungen ungeahnten Ausmaßes gestatten ließ.

Daseinsbedingungen mehr mehr vollzogen. So resultiert der nervöse Mensch von heute mit seiner besonderen Disposition zu Störungen der neuroendokrinen Regulation. Die Krankheiten, die wir hier zu behandeln haben, sind also, wenn nicht ausschließlich, so doch vorwiegend Zivilisationskrankheiten. Zu dieser Anschauung kommt auch ROSEN, der darauf hinweist, daß sich im menschlichen Gehirn, da die Masse des Gehirns wegen der Geburtsschwierigkeiten begrenzt ist, das Großhirn auf Kosten des Zwischenhirns entwickelt. Es ist vorwiegend der Hypothalamus, der von dieser Rückbildung betroffen ist. Mit diesem Vorgang steht nach ROSEN einmal die Retardation in der menschlichen

beherrschen so liegt dies ohne weiteres auf der Hand. Diese Zusammenhänge — Ausdruck R. STERNs von — en dabei aber nicht über — von bestimmt sondern nur — wir heute als Konstitution — bezeichnen. Die Gesamtheit der Einzelpersonlichkeit ihren äußeren Habitus,

Das Hypophysen-Zwischenhirnsystem und seine Krankheiten.

A. Anatomie.

Die Hypophyse füllt die Grube des Turkensattels beim Erwachsenen völlig aus, so daß die im Röntgenbild darstellbaren Konturen dieses Sattels ungefähr

Chiasma opticum liegt dorsal von der Hypophyse, so daß das Chiasma nur in

lange intakt

gew
phy
her.

allseitig umschlossen Diese Kapsel setzt sich aus drei Schichten zusammen, einer Außenschicht, dem Stratum periostale einer Mittelschicht, dem Stratum vasculare und einer Innenschicht, dem Stratum fibrosum, der eigentlichen Organ kapsel Die Dura hat nur Beziehungen zum Diaphragma sellae, in das sie sich mit einer Reihe von Fasern fortsetzt Zwischen Hypophysenkapsel und Dura bestehen keine Verbindungen

Das Hypophysengewicht schwankt zwischen 0,6 und 0,8 g BERBLINGER rechnet es auf durchschnittlich 0,616 g auf Grund eigener Messungen wie Angaben der Literatur Das Hypophysengewicht ist bei Frauen größer als bei Männern und nimmt mit dem Alter etwas ab Bekannt ist auch die von EAD

Zellen liegen in nsten Strängen
Auf Grund des wir die Haupt
zellen oder Chro der zerfallen ■
Eosinophile und Basophile Das zahlenmäßige Verhältnis gibt RASMUSSEN auf
Grund eingehender Zählung wie folgt an

Tabelle 2

	Hauptzellen	Eosinophile	Basophile
Mann	52% (34—66)	37% (23—59)	11% (5—27)
Frau, 42 Jahre (nicht gravide)	49—50	43—49	7
Nicht über 50	53—54	39—40	9

Nach BERBLINGER und BERGDORF ist das Verhältnis Eosinophile Hauptzellen Basophile = 30 : 8 : 43 : 8 : 23 : 4

Die Anordnung der Zellenarten erscheint beim Menschen bei oberflächlicher

ordnen Randabschnitten im Mittelfeld und mit einigen Zügen in der Grenzzone zum Hinterlappen die Hauptzellen vorzugsweise in den Abschnitten zum vorderen Lappen

Die allgemein üblich gewordene Unterscheidung in chromophile und chromophile Zellen geht auf FLAJSCH zurück der damit das verschiedene Verhalten gegenüber Chrom meinte. Erstere Gruppe enthält keine farbigen Substanzen in ihrem Protoplasma, letztere hingegen farbige und auch am ungefärbten Schnitt bereits sichtbare stark lichtbrechende Granula. Die weitere Unterscheidung in acidophile und basophile Zellen ist streng genommen unrichtig, da sich weder erstere nur mit sauren noch letztere nur mit basischen Farbstoffen färben (BENDA). Das verschiedene farberische Verhalten beruht also nicht auf den chemischen Differenzen, auf welche die Namensgebung schließen läßt. ROBERTS hat jetzt den histologischen Verhältnissen der Vorderhypophyse eine sehr eingehende Studie gewidmet, auf Grund welcher er zu dem Ergebnis kommt, daß wir in der Vorderhypophyse nicht 3 sondern 6 Zellarten unterscheiden können, von denen 3 sekretorisch tätig sind. Zunächst gibt es eine undifferenzierte Zelle, die sich besonders reichlich in der embryonalen Hypophyse findet und die Stammzelle aller weiteren Zellen des Vorderlappens ist. Die Eosinophilen bezeichnet ROBERTS als α Zellen und die Basophilen als β Zellen. Die 4. Gruppe sind die γ Zellen, die früher als Hauptzellen bezeichnet und mit den undifferenzierten Zellen in einer Gruppe zusammengefaßt wurden. Diese Zellen zeigen in Azanpräparaten hellgrau bis hellviolett gefärbte Granula und zeigen alle Kriterien aktiv tätiger Drüsenzellen. Ferner lassen sich noch δ und ϵ Zellen unterscheiden. Erstere enthalten bei der Kresazinmethode oder nach BERLINDER-BURGDOFF gefärbte anilinblaue Granula im Gegensatz zu den violetten der β Zellen und letztere orangegelb bis ocker gefärbte Granula im Gegensatz zu den roten der α Zellen.

In der anatomischen Literatur ist die Frage, wie weit es sich bei den verschiedenen Zellarten nur um verschiedene Entwicklungsstadien einer und derselben Zelle handelt, auch heute

Auf Grund der Beobachtungen beim Tier darf es auch für die menschliche Hypophyse als sicher gelten, daß die histologische Struktur insbesondere das zahlenmäßige Verhältnis der drei verschiedenen Zellarten zueinander in den verschiedenen Stadien

der
Neu-
eine
Zahl zu. In der Gravidität treten die als Schwangerschaftszellen bezeichneten

Zellen auf, die durch große, blasige Kerne und ein helles Protoplasma mit einer feinen eosinophilen Granulierung gekennzeichnet sind. Änderungen im Involutionsalter sind nicht bekannt, obwohl in der Kastrationshypophyse auch beim Menschen die Vermehrung der eosinophilen Zellen nach BERBLINGER ein charakteristischer Befund ist. Im Greisenalter nehmen die basophilen Zellen zu. Außer endokriner Drüsen Strukturalen des endokrinen System hinweisen (s. auch Tabelle II 47).

ent der ersten vom Haupttal anlagert n aufweisen

Ob sie mit ihnen identisch sind, ist noch eine strittige Frage, die aber von den meisten Autoren verneint wird. Es handelt sich nach der Auffassung dieser Autoren (GUZZETTI, PIETSCH, BENDA) nicht um eine Fortsetzung des Hauptlappens, sondern um einen besonderen Abschnitt. Diese Autoren lehnen auch die Auffassung von ASCHOFF und CAMERON ab, daß es sich um einen Teil der Pars intermedia handelt. ROMELS tritt auch für die selbständige Natur dieses Hypophysenabschnittes ein und beschreibt die Tuberaliszellen als eine besondere Zellart, neben der vereinzelt typische β Zellen des Vorderlappens vorkommen. Vom klinischen Gesichtspunkt aus ist die Kenntnis dieses Abschnittes wichtig, da sich gezeigt hat, daß er im Tierexperiment nach Hypophysenexstirpation wie bei Zerstörung der Hypophyse durch Tumoren vikariierend wuchert und in diesen Fällen sicher als Hormonproduzent in Frage kommt.

Der Zwischenlappen entwickelt sich nach den grundlegenden Studien von

Schimpanse und Mensch ist er nur noch als ein rudimentäres Gebilde vorhanden.

Nur beim menschlichen Embryo wie beim Neugeborenen ist dieser Hypophysenabschnitt noch nachweisbar. Beim Erwachsenen finden wir eine Zone, die als Grenzschicht oder Marksubstanz bezeichnet wird. Die Frage, wieweit man beim Menschen noch berechtigt ist, diesen Abschnitt als funktionell selbständigen Hypophysenteil anzusprechen, war lange umstritten. Heute kann sie als erledigt gelten, nachdem ASCHOFF der lange Jahre für ihre Selbständigkeit eingetreten war, in allen wesentlichen Punkten der entgegengesetzten Auffassung BERBLINGERs zugestimmt hat. Für die tierische Hypophyse kennen wir den Zwischenlappen nur als den Produzenten des Pigmenthormons. Für die menschliche Hypophyse ist der Nachweis erbracht worden, daß das Pigmenthormon in den basophilen Vorderlappenzellen entsteht. Dies entspricht der

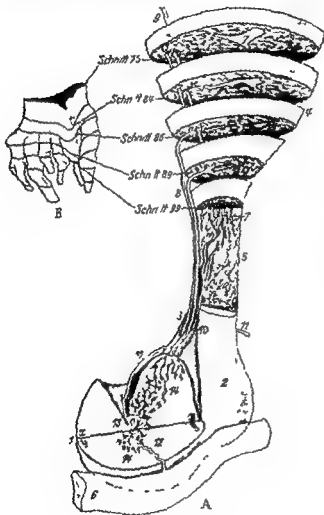
marklosen Nervenfasern und einer besonderen Zellart, die als Pituitocyten bezeichnet wird. Die Pituitocyten sind große Zellen mit ein bis mehreren weit verzweigten Fortsätzen, die in ihrem Inneren alle Merkmale sekretorischer Tätigkeit

nehmen eine Richtung von der Hypophyse zum Zwischenhirn an. WISLOCKI und KROG haben hingegen Versuche beigebracht, aus denen sie auf eine entgegengesetzte Strömungsrichtung schließen. Die Frage ist noch nicht entschieden. Wenn die letztere Auffassung richtig ist, würde die Hypophyse teils arterielles, teils venöses Blut erhalten. Vielleicht trifft ROBERTS das Richtige

wenn er meint, daß je nach den Druckverhältnissen eine Strömung in beiden Richtungen statt findet. Venenklappen, die die Strömungsrichtung steuern, wurden nicht gefunden. FUMA GALLI hat auch für den Menschen ein hypophysäres infundibuläres Pfortadersystem nachgewiesen.

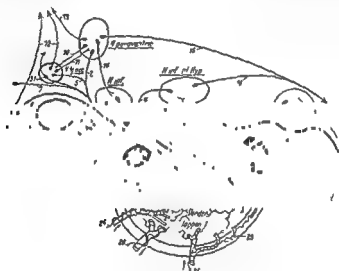
Die Nerven der Hypophyse stammen aus dem Plexus caroticus und gelangen zusammen mit den Gefäßen zur Hypophyse. Doch dringen die Fasern nicht sehr tief in das Organ ein, so daß man im Inneren des Vorderlappens Nervenfasern antrifft (RASWITZKY) knopfartige Nervendigungen oder eine besonders feine Aufspaltung konnten nicht gefunden werden. Nach HELLMAN und JAKOBSON erhält der Vorderlappen auch Nervenfasern durch die Hypophysenkapitel, die nicht sympathischen Ursprungs sind, da sie nach SYMPTOMATISCH nicht degenerieren. Die selben Autoren stellten fest, daß die Pars intermedia ein sehr reichliches Nervengewebe aufweist, das unmittelbar zusammenhängt mit den nervösen Strukturen des Processus infundibuli.

Die Pars tuberalis zeigt ein Nervensystem, das mit den venösen Pfortalgängen verläuft und sich auf demselben Wege bis in den Vorderlappen hinein verfolgen läßt. Da diese Strukturen nach Exstirpation des Hals-sympathicus völlig intakt blieben, sind sie



nicht sympathischen Ursprungs Im Hinblick auf die Untersuchungen von WEST

den Gefäßen in das Organ gelangen und zum anderen durch die Fasern, die vom Zwischenhirn durch den Hypophysenstiel den Hinterlappen erreichen. Letztere sind ungleich zahlreicher, RASUMSKY schätzt ihre Zahl auf ca. 50 000. Der Hinterlappen ist so dicht von diesen Fasern durchflochten, daß es nicht

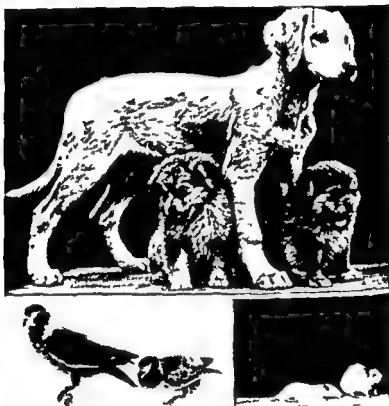


möglich ist, zu erkennen, ob sie besondere Beziehungen zu den Pitocysten eingehen. Sie zeigen in den Beziehungen zu den Zellen

Tatsache, daß, wenn die Hypophyse wie bei der SIMONDSchen Kachexie infolge thrombotischer Prozesse zu Grunde geht, sich ein unaufhaltsam zum Tode, führendes Siechtum entwickelt

II. Die Hypophysenhormone.

Nachdem 1921 LONG und EVANS das erste Hypophysenvorderlappenhormon — das Wachstumshormon — und 1927 ASCHHEIM und ZONDEK das von ihnen ab-



Prolan bezeichnete gonadotrope Hormon fanden, hat die Experimentalforschung eine sehr große Zahl von weiteren Hormonen aus der Hypophyse isoliert. Nachdem noch vor einigen Jahren die Zahl der beschriebenen Wirkstoffe so groß war, daß es kaum möglich erschien, daß die Hypophyse sie alle als getrennte Hormone ausschütet, ist es heute gelungen, eine Reihe von ihnen zu isolieren und

beim Tier im Zwischenlappen gebildete Intermedin bzw. Melanophorenhormon. Alle übrigen Wirkstoffe dürfen wir noch nicht als Hormone anprechen. Die nachfolgende Tabelle bringt eine Zusammenstellung, in der die als gesichert anzusehenden Hormone durch Fettdruck hervorgehoben sind.

a) Die Hormone des Vorderlappens.

Die chemische Konstitution ist von keinem der Hypophysenhormone bekannt. Wir wissen nur, daß es sich bei allen Vorderlappenhormonen um Eiweißkörper handelt. Chemisch getrennt wurden das Wachstumshormon, das follikelstimulierende und das die interstitiellen Zellen stimulierende gonadotrope Hormon, das thyreotrope, das adrenaltrope oder corticotrope Hormon und das Prolaktin. Die wichtigsten physikalischen und chemischen Charakteristika zeigt die Tabelle 3 S. 29 nach EVANS.

Vom funktionellen Gesichtspunkt aus lassen sich die Vorderlappenhormone in zwei Gruppen einteilen. Die erste Gruppe umfaßt die glandotropen Hormone, welche die Schilddrüse, die Gonaden und die Nebennierenrinde stimulieren. Zu derselben Gruppe dürfen wir wohl auch das Wachstumshormon oder chondotrope bzw. somatotrope Hormon sowie das Prolaktin rechnen. Die zweite Gruppe umfaßt die Stoffwechselwirkungen des Hypophysenvorderlappens, die zur Zeit noch schwer durchschaubar sind infolge der engen Verflechtung der Stoffwechselwirkungen mit den Wirkungen der von den glandotropen Hormonen abhängigen übrigen innersekretorischen Drüsen.

1. Die glandotropen Hormone.

Die Hypophyse produziert eine Reihe von Hormonen, welche die Eigenschaft haben die peripheren endokrinen Drüsen in ihrer Tätigkeit zu stimulieren. Diese bezeichnen wir als die glandotropen oder adenotropen Hormone (im amerikanischen Schrifttum heute als „target hormon“ bezeichnet). Für die Schilddrüse, die Keimdrüsen und die Nebennierenrinde darf die Existenz dieser Hormone heute als absolut gesichert gelten. Die Existenz des adrenaltropen, des parathyreotropen und pankreatropen

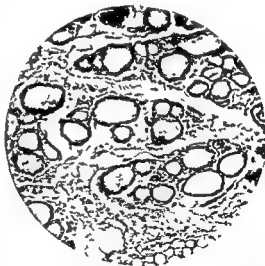
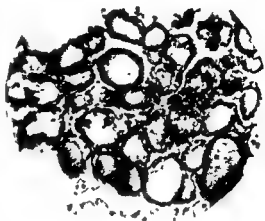


Abb. 4a, b
a) ♀ ratte Hypophysektomie b) Schilddrüse 10 Tage nach Hypophysektomie. Bindegewebsvermehrung schmalen Epithels

Follikel sowie die Bildung von Corpora lutea an Uterus und Vagina beobachtet werden, und vermehrte Oestron- bzw Progesteronbildung



Abb. 48. h

a) Normaler Rattenhoden. b) 10 Tage nach Hypophysektomie. Schmäler Epithelsaum der Hodenrinne, keine Spermiogenese.

¹ Die Identität des ICSH mit dem LH kann nach FEVOLD heute als gesichert gelten, nachdem der EVANSSCHE Arbeitskreis dies zunächst bezweifelt hatte. SQUIBB hat für FSH die Bezeichnung Thylokentron und für LH Metakentron vorgeschlagen.

Die Änderungen, die gleichzeitig sekundärer Natur und durch die lang umstrittene Frage, ob diese zweifache Wirkung durch zwei verschiedene Hormone, ein Follikel stimulierendes (FSH) und ein luteinisierendes (LH) bewirkt wird, ist heute entschieden nachdem die chemische Trennung gelungen ist. Beim erwachsenen Tier löst die Zufuhr der gonadotropen Hormone einen Dauer-oestrus aus. Die Ovarien zeigen reichlich Follikel und bestehen schließlich nur noch aus Gelbkörpern. Wird die übermäßige Zufuhr dieser Hormone fortgesetzt, so finden sich schließlich ein kleiner und atrophischer Uterus und cystisch degenerierte Ovarien, es kommt zu einer, hormonalen Sterilisierung¹. EVANS und Mitarbeiter spalteten aus der Hypophyse zwei Komponenten ab, eine, die auf den Follikel wirkt, FSH, und eine, die die interstitiellen Zellen des hypophysektomierten Tieres stimuliert (ICSH)¹. Sie wirken damit auf die Grundstrukturen der Keimdrüsen, auf die die Keimzellen bergenden Gewebsteile (Follikel und Tubulusapparat) bzw. auf die die Sexualhormone bildenden Abschnitte. Die luteinisierende Wirkung ist — wie gleich noch zu besprechen sein wird — eine Kombinationswirkung beider Hormone. Da die Sexualhormone, deren Bildung durch ICSH angeregt wird, auch ihrerseits wieder einen Einfluß auf die Struktur der Keimdrüse und der Anhangsdrüsen nehmen, ist die Wirkung des ICSH sehr viel komplexer und erfolgt in engster Zusammenarbeit mit derjenigen des

Die Wirkungen der Hypophysektomie
Tabelle 3 Chemische und physikalisch chemische Daten einiger Vorderlappen
hormone (nach EVANS)

Hormone	Art	Molekular gewicht	Isoelektrischer Punkt	Schmelz °C	Cystin %	Tyrosin %	Tryptophan %	Hexosa %
Wachstum hormon somatotropes	Ochse	44 300	6.85					
	Schwein	20 000	4.70					
	Schaf	20 000	4.80					
gonadotropes	Schaf	28 300	4.70	1.30 1.33	17	43		
	Ochse	26 500	5.73	2.30	60	25	0.82	0.0
	Schaf	40 000	5.73	1.79	31	45	0.54	0.0
interstitiell stimulierendes Lutein	Schaf	90 000	4.60	1.79	31	45	1.3	0.0
	Schwein		7.35				1.3	0.0
							1.0	4.5
							3.8	2.8

FSH Für wurde Hormone wurde ein hoher Reinheitsgrad erreicht
tugsten chemischen Eigenschaften finden sich

Die biologische Wirkung des Uteruswachstums
nukleosazellen beim hypojenige die durch unrein-
tums bleibt bei Verwen Tier wird eine Zunahme des Gewichtes der Testes infolge Stimulation des Tubulus
apparates erzielt sowie ein Wachstum des ventralen Prostatalappens. Letzteres
spricht für eine Anregung der Testosteronbildung. Der ventrale Prostatalappen
hat sich als besonders empfindlich gegenüber kleinen Mengen von Testosteron
erwiesen. Beim hypophysektomierten Tier zeigen die Zellen der Theca interna
der Follikel eine sehr charakteristische Veränderung die von Sexualmangel
oder Radzellen bezeichnet wurden. Diese Veränderungen finden sich auch an den
Luteinischen Zellen des Hohen. Sie verschwinden unter der Wirkung von Vor-
derlappenextrakten aus denen der wirksame Stoff als ICSH isoliert und von dem
FSH abgetrennt wurde. Bei le Hormone entfalten aber ihre volle Wirkung erst
in der Zusammenarbeit. So erfolgt eine Vergrößerung des Uterus erst bei Zusatz
kleinster Mengen von ICSH zu FSH. Werden die Dosen von FSH erhöht so kommt
es zur Gelbkörperbildung. Eine solche luteinisierende Wirkung kann allerdings
auch hervorgerufen werden durch Kombination von FSH mit anorganischen
Salzen oder Flavien doch sind die als Zusatz erforderlichen Mengen des ICSH so
gering daß man sicher von einer spezifischen Wirkung sprechen kann. Eine
Steigerung der Wirkung des ICSH auf die interstitiellen Zellen läßt sich durch
Zusatz von FSH nicht erzielen. Die Tatsache daß die volle Wirkung auf die Gonaden
s von Gonadotropen antritt. Die Gonadotropen erzeugt wird nicht die Sekretion der
erst durch Zusammenarbeit beider Hormone erzielt wird. Die Frage noch
offen ob sie wirklich getrennt in der Hypophyse gebildet werden. Evans bewies
diese Frage und weist darauf hin daß die verschiedenen Phasen der
denn Quantität in dieser Hormone erforderlich macht. Die Hormone kommen
auch im Blut und im Harn vor. Ihre Isolierung aus dem Blut ist noch nicht
gelingen. Aus dem Harn ist es durchgeföhrt. Im Mannharn fanden Evans
und G. M. J. 10-45 RE pro Ltr FSH und ICSH etwa gleichen Teil in
Die gonadotrope Hormone des Schwangerenharns wird nicht in der Hypo-
physe gebildet sondern in der Plazenta. Es wird daher als «chorionisches Gonado-
tropin bezeichnet. Es entfaltet in der ersten Lunge einen starken luteinisierenden

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Hormon	Autoren	Funktion	Bildungsort und Vorkommen
b) Intermedin	ZONDEK und KROMM (1932)	Ausbreitung der Erythroporen der Eritrin	Identität beider Hormone fraglich Kommt im Liquor und Zwischenhirn vor
Hinterlappenhormone	SCHAYER (1935) MAGNUS und SCHAYER (1901), DALE (1908), v. d. VELDEN (1913)	3 Hinterlappen Blutdrucksteigerung Diureseförderung (am narkotisierten Tier), Kontraktion des Uterus, Diuresehemmung beim Diabetes insipidus Kranken wie beim normalen Menschen Förderung der Chlorausscheidung Chemische Trennung in Oxytocin und Vasopressin	Hinterlappen
13 Oxytocin	HAARV and Mitarbeiter (1928)		Kommen im Liquor und Zwischenhirn vor
14 Vasopressin			
15 Aduretin	BORRER (1935)	Hennt die Wasserausscheidung, fördert die Kochsalzausscheidung	

Effekt und ist beim hypophysektomierten Tier ohne Wirkung. In dem Serum trachtiger Stuten finden sich auch große Mengen eines Gonadotropins, das beim hypophysektomierten Tier wirksam ist. Beide Gonadotropine sind bereits weitgehend angereichert und gereinigt worden, so daß es heute möglich ist, einige Angaben über ihre chemische Struktur zu machen. Diese gereinigten Hormonpräparate enthalten große Mengen von Kohlenhydraten und Glucosamin. Der Kohlenhydratgehalt beruht wahrscheinlich auf Anwesenheit von Mannose und Galaktose, er ist ein für die Wirkung wichtiger Bestandteil und geht der Wirksamkeit parallel. Das gonadotrope Hormon ist also ein Glykoprotein. Die heute bekannten chemischen Daten zeigt die folgende Tabelle.

Das thyreotrope Hormon. Durch die Zufuhr des thyreotropen Hormons wird die Schilddrüse stimuliert. Es treten histologisch alle die Kriterien auf, die wir heute als Zeichen einer Aktivitätssteigerung der Schilddrüse ansprechen (§ S 142). Im Tierversuch wie beim Menschen lassen sich Basedow-Symptome bzw. eine echte Basedowsche Krankheit provozieren. Der Sauerstoffverbrauch steigt an, der Jodgehalt der Schilddrüse nimmt ab, der Jodgehalt des Blutes zu, und die Leber verarmt an Glykogen. Wird das Hormon thyreotoxischen Tieren verabfolgt, so bewirkt es eine starke Verschlechterung des Zustandes.

Das Hormon kommt im Hypophysenvorderlappen vor und ist auch im Zwischenhirn, Liquor, Blut und Harn nachgewiesen worden. Im Blut ist es nur in sehr kleinen Mengen vorhanden und verschwindet sehr rasch, wenn es in die Blutbahn injiziert wird (LOESER). Die Befunde über das Vorkommen im Harn sind umstritten. Nach Kastration nimmt der Gehalt der Hypophyse an diesem Hormon zu. Es ist wahrscheinlich,

benutzen eine Tonussteigerung der Capillaren des Uterus des Dornes der Gallenblase und der Uterus. Sie lassen sich chemisch in zwei Fraktionen spalten die als α und β Hypophysin oder als Oxytocin und Vasopressin bezeichnet werden. Das Oxytocin enthält denjenigen Wirkstoff der den Uterus des nicht graviden Tieres und den Uterus unter der Geburt zur Kontraktion bringt. Das Uterus des graviden Tieres wird wahrscheinlich durch die Annäherung des Gelbkörpers Hormons vor den Wirkungen des Oxytocins geschützt. Obwohl der Nachweis des Oxytocins im Blut unter der Geburt noch nicht einwandfrei gelungen ist, es doch im höchsten Maße wahrscheinlich daß eine Ausschüttung dieses Hormons für das Einsetzen der Wehen verantwortlich gemacht werden muß. Den ersten experimentellen Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung erbrachten jetzt Eisner und Mitarbeiter nach Zerstörung der Hinterlappen und Hypophysen und Zwischenhirn atrophiert der Hinterlappen und enthält nur noch sehr geringe Mengen Oxytocin. Wenn die Versuchstiere (Katzen) grävde so waren sie nicht in der Lage die Früchte normal auszustößen oder zeigten zum mindesten ungewöhnlich lange Geburtsdauer.

Die zweite Komponente des Vasopressin enthält einen Stoff, der auf die Capillaren kontrahierend einwirkt und dadurch eine Blutdrucksteigerung zur Folge hat. Der Angriffspunkt des Hormons liegt wahrscheinlich unmittelbar an der Muskulatur da die Wirkung auch am entaerrierten Gefäß nachweisbar an doch zeigte LUDWIGER daß die Blutdrucksteigerung beim Tier auch bei intralumbaler Injektion momentan auftritt. Beim Menschen vermehrte CONWAY nach Injektion in die Gehirnkammern eine eindeutige Blutdrucksteigerung. Bei adrenalectomierten Katzen ist die Vasopressinwirkung nur abgeschwächt vorhanden. Nebenmerken beim Zustandekommen der Blutdrucksteigerung. Über die physiologische und pathologische Bedeutung der Vasopressinwirkung ist noch wenig bekannt. Auf die vermutete Rolle dieses Hormons in der Genese der Ekklampsen soll später noch hingewiesen werden. Am besten orientiert sind wir über die Wirkung der 3 Komponenten des Aduretin die einer etwas näheren Erörterung bedürfen.

2. Aduretin und die Steuerung des Wasserhaushaltes

Aduretin findet sich bei der Trennung der Hinterlappenhormone überhaupt grund in der Vasopressinfraktion. BÖTTGER hat 1935 darüber berichtet daß ihm die Isolierung gelungen sei doch liegen noch keine Bestätigungen dieser Angabe vor. Nach HELLER lassen sich Vasopressin und Aduretin durch Erhitzen innerhalb einer bestimmten pH Bereichs trennen. Aduretin ist resistenter innerhalb einer zu Lösungen die aus 8 Teile Vasopressin 100 Teile Aduretin gelänge so demnach wahrscheinlich daß Aduretin ein selbständiges Hormon ist. Es ist es gleichgültig auf welchem Wege das Wasser einfließt. Es ist Aduretin vorausgehende Wasserabfuhrung nach Wasserbeladung. Es ist Aduretin haben einen diuretischen Effekt. Letzterer ist beim narkotisierten Tier besonders ausgeprägt. Die Durstbefürderung beim narkotisierten Tier ist ein schwer zu lösen Problem. Nach HELLER ist sie nur Folge des Gehaltes der Extrakte an Vasopressin das die Durstbefürderung der Nieren hervorruft. Auch Zerstören der Vasopressin Komponente wirkten die Extrakte der Nieren drückt das Tier nach Zerstören der Nieren eine starke Ausschüttung von Natrium aus. Diese ist unabhängig von der Hormon Wirkung und auch beim Kochsalzarm ernährten Tier nachweisbar. Der Blutwassergehalt ist auf der Höhe der Aduretinwirkung stark vermindert.

Zusammenhang steht Ob es notwendig ist ein weiteres selbständiges Hormon dafür verantwortlich zu machen bleibt abzuwarten

Beim Menschen ist die spezifisch dynamische Eiweißwirkung bei Insuffizienz des Vorderlappens herabgesetzt Dieser Befund wird nicht mit Regelmäßigkeit erhoben ist aber doch so häufig daß er diagnostisch verwertet werden kann Beim hypophysenlosen Tier ist die spezifisch-dynamische Wirkung normal Bei verminderter spezifisch dynamischer Wirkung beim Menschen führt Zufuhr von Vorderlappenpräparaten zu einer Normalisierung

b) Die Hormone des Zwischenlappens

c) Die Hormone des Hinterlappens

1 Oxytocin und Vasopressin

Die Aufspaltung der Hinterlappenextrakte in zwei wahrscheinlich sogar drei selbständige Hormone ist bereits vor einer Reihe von Jahren gelungen Doch hält VAN DYKE es für möglich daß diese Aufspaltung erst durch die allgemein übliche Extraktion des Hinterlappens mit Essigsäure auftritt Durch Untersuchungen roher Präparate mit der Ultrazentrifuge konnte er feststellen daß die hormonalen Wirkungen an einen Eiweißkörper gebunden sind der sich absolut einheitlich verhält Es ist somit möglich daß die Aufspaltung in einzelne selbständige Hormone erst in unseren Laboratorien nicht aber im Organismus vor sich geht Dem scheinen aber Befunde von POTTS und GALLAGHER zu widersprechen denen es ohne irgendwelche chemische Eingriffe lediglich mit Adsorptionsmethoden gelang die beiden Komponenten zu trennen Die Frage der chemischen Einheitlichkeit oder Verschiedenheit der Hinterlappenhormone ist einstweilen noch offen Ohne damit in dieser Hinsicht etwas präjudizieren zu wollen spricht man zur Kennzeichnung der 2 Wirkungskomponenten von Oxytocin Vasopressin und Aduretin In chemischer Hinsicht gleichen die Hinterlappenhormone sich darin daß sie alle hitzebeständig und beständig gegenüber Säuren sind Durch Alkali werden sie rasch zerstört sie sind außerdem sehr leicht adsorbierbar Ihr Hauptangriffspunkt ist die glatte Muskulatur Sie

stehen eine Tonuserregung der Capillaren des Uterus des Darme der Gallen
 Mee und der Ureteren Sie lassen sich chemisch in zwei Fraktionen spalten die
 als α und β Hypophamin oder als Oxytocin und Vasopressin bezeichnet werden
 Das Oxytocin enthält denjenigen Wirkstoff der den Uterus des nicht gravidn
 Tieres and den Uterus unter der Geburt zur Kontraktion bringt Der Uterus des
 gravidn Tieres wird wahrscheinlich durch die Anwesenheit des Gelbkörper
 hormons vor den Wirkungen des Oxytocins geschützt Obwohl der Nachweis des
 Oxytocins im Blut unter der Geburt noch nicht einwandfrei gelungen ist ist es
 doch im höchsten Maße wahrscheinlich daß eine Ausschüttung dieses Hormons
 für das Einsetzen d r Wehen verantwortlich gemacht werden muß Den ersten
 experimentellen Beweis für die Pichtigkeit dieser Auffassung erbrachten jetzt
 FISHER und Mitarbeiter Nach Zerstörung der Verbindung zwischen Hypophyse
 und Zwischenhirn atrophiert der Hinterlappen und enthält nur noch sehr geringe
 Mengen Oxytocin Waren die Versuchstiere (Katzen) gravide so waren sie nicht
 in der Lage die Früchte normal auszustoßen oder zeigten zum mindesten un
 gewöhnlich lange Geburtsdauer

Die zweite Komponente das Vasopressin enthält einen Stoff der auf die
 Capillaren kontrahierend einwirkt und dadurch eine Blutdrucksteigerung zur
 Folge hat Der Angriffspunkt des Hormons liegt wahrscheinlich unmittelbar an
 der Muskulatur da die Wirkung auch am entnervten Gefäß nachweisbar ist
 doch zeigte LAZDÖRFER daß die Blutdrucksteigerung beim Tier auch bei intra
 lumbaler Injektion momentan auftritt Beim Menschen vermehrt CRUICK nach
 Injektion in die Gehirnkammern eine eindeutige Blutdrucksteigerung Bei renal
 ektomierten Katzen ist die Vasopressinwirkung nur abgeschwächt Crivado nach
 (LANSOVSKY) Dies spricht für eine noch nicht näher geklarte Mitwirkung nach
 Nebennieren beim Zustandekommen der Blutdrucksteigerung Über die physio
 logische und pathologische Bedeutung des Vasopressinischen Anteils ist noch wenig
 bekannt Auf die vermutete Rolle dieses Hormons in der Genese der Fklampus
 soll später noch hingewiesen werden Am besten orientiert war wir über die Wir
 kungen der 3 Komponente des Adiuiretins die einer etwas näheren Erörterung
 bedürfen

2 Adiuiretin und die Steuerung des Wasserhaushaltes

Adiuiretin findet sich bei der Trennung der Hinterlappenhormone in steigend
 in der Vasopressinfraktion BOTTGER hat 1935 darüber berichtet daß ihm die Iso
 lierung gelungen sei doch liegen noch keine Bestätigungen dieser Angabe vor Nach
 HELLER lassen sich Vasopressin und Adiuiretin durch Erhitzen innerhalb eines
 bestimmten pH Bereichs trennen Adiuiretin ist resistenter HELLER innerhalb eines
 zu Lösungen die auf 8 Teile Vasopressin 100 Teile Adiuiretin enthielten Es ist
 demnach wahrscheinlich daß Adiuiretin ein selbständiges Hormon ist Adiuiretin
 wirkt hemmend auf die Wasserausscheidung nach kleineren Dosen als Vasopressin
 es gleichgültig auf welchem Wege das Wasser vorher zugeführt wird Ohne
 vorzuziehen te Wasserbelastung und kleine Dosen vorher zugeführt wird Ohne
 haben einen diuretischen Effekt Letzterer ist beim narkotisierten Tier besonders
 ausgeprägt Die Durstförderung beim narkotisierten Tier ist ein schwer zu lo
 sendes Problem Nach HELLER ist sie nur Folge des Gehaltes der Extrakte an Va
 sopressin das die Durchblutung der Nieren drosselt Nach Zerstören der Va
 sopressinkomponente wirkten die Extrakte die HELLER benutzte auch am narko
 tisierten Tier anti diuretisch Neben der Wasserausschwemmung bewirkt das
 Hormon eine starke Ausschüttung von Kochsalz Diese ist unabhängig von der
 Wasserausscheidung und auch beim hochsalz ernährten Tier nachweisbar
 r Blutwassergehalt ist auf der Höhe der Adiuiretinwirkung stark vermehrt

Basedow zwanglos erklärt. Nach Thyroxin fanden CAMPBELL und Mitarbeiter verminderte gonadotrope Wirkung des Vorderlappens. Die Korrelation Keimdrüse \rightleftharpoons Schilddrüse läuft also über die glandotropen Hormone der Hypophyse. Nach experimenteller Hyperthyreoidisierung findet sich häufig eine

Hormon sinkt beim nebennierenlosen Tier ab. Nach Zufuhr von Nebennieren rindenextrakt ist der Gehalt an thyreotropem Hormon erhöht. Die Korrelation Nebenniere \rightleftharpoons Schilddrüse läuft also über die glandotropen Hypophysenhormone.

Aus den Darlegungen ergibt sich eine Auffassung über die endokrinen Korrelationen, die am besten durch nebenstehendes Schema (s. Abb. 5) verdeutlicht wird. Die Plus- und Minuszeichen und die entgegengesetzt gerichteten Pfeile an den Verbindungslinien zwischen der Hypophyse und den übrigen endokrinen Drüsen sollen das antagonistische Verhältnis zwischen den Hormonen der einzelnen Drüsen und den glandotropen Hormonen der Hypophyse darstellen. Normalerweise besteht zwischen diesen beiden Komponenten ein wohl abgeglichener Gleichgewichtszustand. Soweit bekannt sind

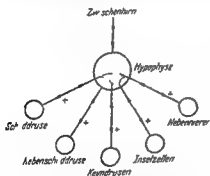


Abb. 5 Schema der neuro-hormonalen Regulation der peripheren endokrinen Drüsen.

bedarf zu ihrer Wirkung nicht der Vermittlung des Nervensystems, die nervöse nicht der Vermittlung der Hormone. Es gibt allerdings einige Befunde, die dafür sprechen, daß der Angriffspunkt der Hormone der peripheren Drüsen nicht unmittelbar gegenseitige Zusammenarbeit der nervösen

Die zwischen dem Zwischenhirn und der peripheren Inkretdrüse eingezeichnete direkte Verbindung bedarf noch einer besonderen Begründung, da es sich hier um einen strittigen Punkt handelt.

Das Thyroxin hat nach uns oxydationssteigernde Wirkung auf die nervösen und toxische in Zusammenhang gebracht. Eine Reihe von klinischen Beobachtungen, deren

Bedeutung besonders in neuerer Zeit wieder erkannt und unterstrichen wird zeigt auch die Möglichkeit einer rein nervösen Entstehung einer Thyroxinüberproduktion. Für die Regulation der Keimdrüsen ist die Frage der Existenz eines Sexualzentrums lange Jahre umstritten gewesen. Es lag eine Reihe von Befunden vor, die in diesem Sinne sprach, es fehlte aber an einem schlüssigen Beweis. Dieser ist jetzt durch die Befunde von HOHLWEG, WITTMAN und JACOBSON u. a. erbracht worden. Wenn man beim Kaninchen Hypophyse und Zwischenhirn durch Elektrokoagulation voneinander trennt, so bleibt die bei diesen Tieren post coitum auftretende Ausschüttung des den Follikelsprung bewirkenden gonadotropen Hormons aus. Der von der Peripherie ausgehende Reiz läuft also über das vegetative Nervensystem und wird von diesem zur Hypophyse geleitet und dort auf den hormonalen Weg umgeschaltet. Für die Korrelation Hypophyse—Schilddrüse ist nach den Befunden von MORTA die nervöse Verbindung ohne Bedeutung, denn die Korrelation bleibt in vollem Umfange gewahrt auch wenn der Hypophysenstiel durchschnitten ist. Diese vollzieht sich demnach nach dem Schema Abb 5, diejenige zwischen Hypophyse und Keimdrüse nach Schema Abb 6. Welcher der beiden Wege beschritten wird, ist demnach verschieden und muß von Fall zu Fall geprüft werden.

Betrachten wir nun noch einmal das eben gegebene Schema! Es läßt uns die Stellung des Hypophysenvorderlappens in einem etwas anderen Licht erscheinen. Man hat bisher von dem Vorderlappen als von dem Motor gesprochen. Unter einem Motor versteht man ein dauernd treibendes Agens. Diese Vorstellung ist nicht richtig. Wir sind eher berechtigt, die peripheren Drüsen als Motore anzuspreehen. Die Hypophyse hat lediglich die Aufgabe, die Tätigkeit der peripheren Drüsen aufeinander abzustimmen, als

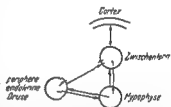


Abb 6
Schema der neuro-hormonalen Regulation der peripheren endokrinen Drüsen.

als Hormone in ihrer Wechselwirkung mit der übrigen Drüsen entsprechen mehr Zahnrädern. Die periphere Inkretion trieb des zentralen Motors, sondern hat einen hohen Grad von Selbständigkeit. Der beste Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung sind die Verhältnisse im Klimakterium. Die Ovarien stellen aus Gründen, die wir zur Zeit noch nicht kennen, ihre Tätigkeit ein. Obwohl sich der Hypophysenmotor heißläuft und schließlich dadurch, daß hier ein Rad aus dem Getriebe herausgebrochen ist, völlig in Unordnung gerät, vermag er die Keimdrüsen nicht zu neuer Tätigkeit anzuregen. Wenn wir schon bei einem technischen Vergleich bleiben, so müssen wir sagen: Der Hypophysenvorderlappen ist die Schalttafel, die zum Teil eine Autoregulation enthält, zum Teil von den vegetativen Zentren bedient wird.

Das gegebene Schema läßt die vielfachen Sicherungen und Koppelungen, die getroffen sind, um die Tätigkeit der endokrinen Drüsen zu überwachen, erkennen. Keine Drüse steht in einer restlosen Abhängigkeit, sondern nur in einem Gleichgewichtszustand mit den nervösen und hormonalen Faktoren. Diesen Gleichgewichtszustand wird man sich nicht als einen ruhenden, sondern als einen ständig in Bewegung befindlichen System vorstellen müssen, etwa in der Art eines chemischen Gleichgewichtszustandes, den wir gewöhnlich durch zwei entgegengesetzt gerichtete Pfeile darstellen. Dieses System ist so vielfach gesichert, daß es die geregelte Funktion während des Lebens garantiert. Man

muß sich unwillkürlich die Frage vorlegen durch welche Bedingungen es überhaupt zu einer Störung der inneren Sekretion kommen kann. Bei der Mehrzahl der endokrinen Erkrankungen erkennen wir heute immer mehr die Bedeutung der Konstitution (s. S. 9). Die Schwäche einer endokrinen Konstitution findet sicher ihren Ausdruck in einer mangelhaften und fehlerhaften Funktion dieses Regulationssystems. Bei einer guten Funktion ist es kaum vorstellbar daß dieses System einer mehrfachen Sicherung durchbrochen wird. Die zwischen dem Gesunden und dem Kranken bestehenden Zwischenstufen wie sie als thyreotische Konstitution als Addisonismus usw. bezeichnet werden wurden unter diesem Gesichtspunkt so zu deuten sein daß sich der Gleichgewichtszustand der Regulationen nicht in der Mitte sondern zur Peripherie bzw. zu den Zentren hin verschoben einstellt.

Auch bezüglich des primären Sitzes einer endokrinen Erkrankung lassen sich aus dem Schema drei Möglichkeiten ableiten. Die Störung kann in der Drüse (z. B. durch Adenome) in den Zentren (z. B. Morbus Basedow) oder in der Hypophyse (Hirnanakterium) ihren Sitz haben. Die resultierende Erkrankung ist immer in ihrem

Moment seinen Aus-

Dasselbe psychische

Trauma das bei A einen Basedow auslöst wirkt auch bei B ein der aber nicht erkrankt da seine Regulationen ausreichend arbeiten den sicher auch bei ihm erfolgenden Hormonstoß abzufangen

II. Die Funktionen des Zwischenlappens.

beträchtlichen Mengen vorhanden es wird von den Vorderlappenzellen gebildet. Die Frage ob zwei verschiedene pigmentwirksame Hormone ein Erythrophorenhormon oder Intermedin und ein Melanophorenhormon existieren ist zur Zeit noch ungeklärt und in diesem Zusammenhang von untergeordneter Bedeutung.

Über die Funktionen des Pigmenthormons beim Säugetier und insbesondere beim Menschen wissen wir noch wenig. Eine Reihe von Autoren glaubt daß es sich bei diesem Hormon um ein entwicklungsgeschichtliches Überbleibsel handelt dem eine Funktion nicht mehr zukommt. Ich kann mich dieser Auffassung nicht anschließen. Das Pigmenthormon gehört neben dem Adrenalin zu den phylogenetisch ältesten Hormonen die wir kennen. Neuere zoologische Untersuchungen haben sogar ergeben daß bei Wirbellosen Farbwechselhormone vorkommen die bei Wirbeltieren dieselben Reaktionen auslösen wie das Pigmenthormon der Hypophyse. Gehen wir in der Tierreihe aufwärts so stellen wir fest

daß es in nicht unerheblichen Mengen vorhanden. Während wir sonst immer beobachten daß Organe die im Laufe der Entwicklung ihre Funktion einbüßen verkümmern und zurückgebildet werden ist dies für den Zwischenlappen nicht nachweisbar. Nur beim Menschen und bei den höheren Affen sind diejenigen Hypophysenabschnitte denen beim Tier die Bildung des Hormons zukommt sehr mangel-

haft ausgebildet dafür aber haben Vorderlappenzellen die Produktion des Hormons übernommen. Es ist schlecht vorstellbar, daß der sonst so ökonomisch arbeitende Organismus sich hier den Luxus der Bildung eines Hormons leistet, das keine Funktionen mehr hat. KABELITZ hat nachgewiesen, daß die Harnstoffbildung durch Injektion von Melanophorenhormon vermehrt wird. Er vermutet überhaupt eine Beziehung des Hormons zur Pigmentbildung. Auch auf Befunde von RODEWALD sei hingewiesen, daß im Blut von Carcinomkranken gegen das Melanophorenhormon Antistoffe auftreten, deren Bedeutung allerdings noch völlig unklar ist. RODEWALD versuchte eine Carcinomreaktion aus diesem Verhalten aufzubauen.

Bei Amphibien und Fischen erfolgt bei der Anpassung des Auges an die Dunkelheit eine Rückwanderung des Pigmentes, das so den Zapfenapparat für das Dunkelsehen freigibt. Diese Pigmentwanderung wird durch das Melanophorenhormon gesteuert. So lag es nahe zu prüfen, ob nicht auch ein Einfluß des Hormons auf das menschliche Auge nachweisbar ist. Es zeigte sich in der Tat, daß das Einträufeln von Melanophorenhormon in den Bindehautsack des menschlichen Auges die Dunkeladaptation beschleunigt (JONES). Über Wirkungsweise und Angriffspunkt des Hormons im Auge ist noch nichts bekannt.

Bei den Kaltblütern hängt die Bildung und Ausschüttung des Pigmenthormons mit den Lichtreizen, die den Opticus treffen, zusammen. Dieselbe anatomische Verbindung zwischen Opticus, Zwischenhirn und Hypophyse findet sich auch bei allen Säugetieren und beim Menschen (s. Abb. 2). Die Säugetiere haben von dem Licht und dem Lichtwechsel wie auch den großen Jahresperioden in der Behaltung abhängig. Die umfangreichen Untersuchungen von BISCHOFFER und BEVORT haben den eindeutigen Nachweis erbracht, daß die jahresperiodische Tätigkeit der Keimdrüsen bei Vögeln und bei einem Säugetier dem Frettchen von der Zunahme bzw. Abnahme des Lichtes mit den Jahreszeiten gesteuert wird. Die Steuerung erfolgt über das Sehorgan und die Hypophyse.

Es gibt noch eine große Zahl weiterer Perioden für die eine Abhängigkeit von dem Lichtwechsel sehr wahrscheinlich ist. Hierher gehören die gesamten tagesperiodischen Vorgänge. Bei diesen handelt es sich um Phänomene, die von den niedersten bis zu den höchsten Tieren nachweisbar sind. Der Gehalt der Hypophyse an Pigmenthormon zeigt auch bei Säugetieren einen deutlichen Wechsel in der Abhängigkeit von dem Licht. Nachts tritt in dem Blut des Menschen eine Substanz in vermehrtem Maße auf, die in ihrem chemischen Verhalten dem Pigmenthormon gleicht, also wahrscheinlich mit ihm identisch ist. Beim Menschen sinkt die Körpertemperatur in der Nacht ab und der Blutzucker steigt an. Die intracerebrale Injektion von Pigmenthormon bewirkt beim Kaninchen einen Blutzuckeranstieg und Temperaturabfall (JONES). Aus allen diesen Beobachtungen möchte ich schließen, daß das Pigmenthormon auch beim Säugetier und Menschen der Überträger von Lichtreizen auf das hormonale System ist. Die oben zitierten Beobachtungen von BISCHOFFER und BEVORT zeigen, daß die Wirkungen der Lichtreize nicht nur das Pigmenthormon betreffen, sondern zum mindesten auch die Bildung des goniotropen Hormons beeinflussen. Außerdem ist es wahrscheinlich, daß zwischen Auge und Melanophorenhormon noch eine direkte funktionelle Verbindung besteht. Bei tieferen Tieren wird ein Teil der Dunkeladaptation des Auges durch eine Wanderung des Netzhautpigmentes von der Hells zur Dunkelstellung bewirkt. Diese Wanderung läßt sich beim Frosch experimentell durch Melanophorenhormon unter bestimmten Bedingungen erzeugen. Beim Menschen bewirkt das Einträufeln einer

Losung des Hormons eine Verkürzung der Adaptationszeit. Beim Kaltbluter wie Warmbluter ist der Gehalt der Hypophyse an Melanophorenhormon von der Belichtung unmittelbar abhängig. Diese Befunde sprechen eindeutig für die engen Beziehungen zwischen dem Sehorgan und dem Melanophorenhormon.

Zusammenfassend kommen wir zu dem Schluß: Der Hypophysenzwischenlappen bzw. diejenigen Abschnitte, die beim Menschen vikariierend für dessen

funde zum erstenmal den Weg, auf dem das Licht in das endokrine System und damit in viele Lebensvorgänge eingreift.

III. Die Funktionen des Hinterlappens und die Beziehungen der Hypophyse zum Zwischenhirn.

Die Entstehung der Hinterlappenhormone in dem neurogenen Gewebe, die enge anatomische Verbindung zwischen Hinterlappen und dem Zwischenhirn, der Nachweis der Hormone im Liquor sowie deren starke Wirkungen bei intracerebraler Applikation, sprechen eindeutig dafür, daß ihr Angriffspunkt an den Zwischenhirnzentren gelegen ist. CUSHING hat durch sehr eindrucksvolle Versuche am Menschen gezeigt,

die Vaguszentren einwirken, den Hinterlappenhormonen und dem Adrenalin und dem Sympathicus vorliegen, wieder neu aufleben. Wir müssen uns nur dabei bewußt bleiben, daß eine strenge Scheidung zwischen Vagus und Sympathicuszentren nicht durchführbar ist und daher weder die zentrale Applikation von Hinterlappenhormonen noch die von Adrenalin in diesem Sinne, reine Versuchsergebnisse zeitigt. Die Bedeutung des Oxytocins für den Wehenverlauf unter der Geburt wird heute kaum noch bezweifelt, obwohl es aus methodischen Gründen trotz vielfacher Bemühungen bis heute noch nicht gelungen ist, dieses Hormon unter der Geburt einwandfrei im Blut oder Hirn nachzuweisen. Es ist ein weiteres noch ungelöstes Problem, ob dieses Hormon noch andere Wirkungen hat, da es sich in der Hypophyse aller Tiere zu allen Zeiten findet, allerdings in der Hypophyse von Kaninchen wie ich zusammen mit TSCHIRMER zeigen konnte, zurzeit der Gravidität eine Vermehrung aufweist. Die Wirkungen auf die glatte Muskulatur anderer Hohlorgane wie die Gallenblase des Darmes und des Ureters ist einstweilen nur ein pharmakologisches Faktum, über dessen praktische Bedeutung wir keine Aussagen machen können. Über die physiologische Bedeutung des Vasopressins wissen wir noch nichts. Zur Aufrechterhaltung des Blutdruckes ist es jedenfalls sicherlich nicht erforderlich und es ist daher kaum möglich, die Hochdruckkrankheit mit diesem Hormon in eine Beziehung zu bringen. Die Aufgabe des Aduretins ist weitgehend erforscht, darüber wurde oben (§ 41 ff.) bereits ausführlich berichtet.

Experiment und Klinik haben gezeigt, daß das Zusammenspiel der Hypophyse mit dem Zwischenhirn für die Regulation sämtlicher Stoffwechselvorgänge von Bedeutung ist. Hypophysäre Stoffwechselstörungen können entstehen, wenn die

Hypophyse
haben. D.
Gründen

Laßon eine Stoffwechselstörung nicht notwendig zur Folge haben. Unklar bleibt ferner, aus welchem Grunde sich bei für unsere Begriffe völlig gleicher anatomi-

scher Lokalisation das eine Mal eine Polyurie, das andere Mal eine Fettsucht ent-

endokrinen System von großer Bedeutung sind, wurde bereits dargelegt. So sind

Folge, wie auch umgekehrt

D. Die Krankheiten des Hypophysenzwischenhirnsystems.

I. Allgemeines.

Die Krankheiten der endokrinen Drüsen lassen sich meist zwanglos unter dem bei den Erkrankungen der Hypophysenhormone ist dieser
des mögl. hierlei Gründen nicht diese beruhen immer
nur, . . . sind
häuft an
derer Hormone, wie der gonadotro Zahl
der Hypophysenhormone ist dieser Es
ist durchaus vorstellbar, daß diese Hormone in ihrer Bildung voneinander ab
hängig sind und daß die vermehrte Produktion einer Gruppe mit verminderter
einer anderen verbunden ist. Des weiteren läßt sich das Schema der Hyper-
und Hypofunktionszustände auf die hypophysären Krankheiten nicht anwenden,
da viele Hypophysenhormone nur im engsten Zusammenspiel mit den über-
geordneten nervösen Zentren produziert werden und ihre Funktionen ausüben.
Eine Erkrankung in diesem System hat nicht notwendig ein Plus oder Minus
einer bestimmten Funktion zur Folge. Überblicken wir die in Frage kommenden
Krankheiten so sehen wir ein buntes Bild in dem sich zahlreiche Symptome
kombinieren und überkreuzen. Eine Systematik in diese Mannigfaltigkeit der
klinischen Bilder zu bringen ist schwierig.

Die Hauptaufgabe der Hypophyse und ihrer Hormone ist, wie im Voraus
gehenden gezeigt wurde die Regulation des endokrinen Systems und wichtiger
Stoffwechselvorgänge. Die Klinik zeigt daß bei allen Erkrankungen der Hypo-
physe derartige Regulationsstörungen das Bild beherrschen. Keine dieser Sto-
rungen findet sich nur bei einer der hypophysären Erkrankungen, sondern kann
bei allen vorkommen. Wir können nur sagen, für gewisse Erkrankungen ist diese
Form der Regulationsstörung ein obligates für andere ein fakultatives Symptom.
Die Störung des Wasserhaushaltes in Form von Polyurie ist ein obligates Symptom
derjenigen Erkrankung die nach diesem Hauptsymptom Diabetes insipidus
genannt wurde. Es findet sich als fakultatives Symptom relativ häufig bei den
Hypophysentumoren bei der Dystrophia adiposo-genitalis, etwas seltener bei
der Akromegalie der Akromikrie dem Zwergwuchs, dem Riesenwuchs und
sehr selten bei der SIMONOVSKICHsche Kachexie. Als Ausdruck der Korrelations-
störungen des endokrinen Systems sei als Beispiel die Keimdrüsenfunktion
herausgegriffen. Über und Unterfunktionszustände kommen vor. Für die Akro-
megalie, den Riesenwuchs, Zwergwuchs, die SIMONOVSKICHsche Kachexie, die

gibt als Tiefendurchmesser den Mittelwert von 8 mm und als Querdurchmesser einen solchen von 10 mm an. Abweichungen nach unten besagen nichts, die obere Grenze liegt bei 10 bzw. 12 mm. Andere Autoren wie CAMP geben 5—16 und 4—12, PANCOAST 6—12 und 5—10 mm an. LORENZ legt seiner Meßmethode



Abb. 7 Normale Sella und Sinus sphenoidal.

der Sella das Verhältnis des Sella Durchmessers zur Länge der Schädelbasis zu Grunde und kommt damit zu einer sicher besseren und zuverlässigeren Beurteilung. Zwischen beiden Größen besteht eine feste Beziehung. Die Länge der vorderen Schädelbasis schwankt im Alter von 20—30 Jahren zwischen 5—9 cm, die der Sella zwischen 10—15 mm. Die Ausmessung der Sella führt zu den zuverlässigsten Resultaten, wenn sie vergleichend bei ein und demselben Menschen durchgeführt wird, während die absoluten Zahlen nur mit Vorsicht zu werten sind. Besonders schwierig sind diese Verhältnisse bei der Größenbeurteilung der Sella kindlicher Schädel.

Vom 24. Lebensjahr ab kann mit konstanten Verhältnissen gerechnet werden. Bei Hydrocephalus ist wie bei allen Prozessen, die einen vermehrten Hirndruck

verursachen, finden sich besonders bei dem noch leichter formbaren kindlichen Schädel Werte, die außerhalb der oberen Streuung liegen.

Eine kleine Sella läßt nur mit größter Vorsicht auf eine kleine Hypophyse schließen. In letzter Zeit hat jedoch BOEELMANN auf Grund ausgedehnter Untersuchungen festgestellt, daß eine kleine Sellaquerschnittsfläche doch in etwa 60% aller Fälle kleinen Hypophysen, sonst mittelgroßen niemals aber großen entspricht. Er fand weiter, daß in den Fällen mit kleinen Sellaquerschnittsflächen (unter 62 qmm) bei Frauen sehr häufig gleichzeitig ein Hypogenitalismus vorlag. Besonders schwierig ist die Beurteilung im kindlichen Alter. Hier trifft man häufig Varianten, die nicht als normal gelten können, obwohl Funktionsstörungen der Hypophyse sie nicht notwendig zu begleiten brauchen. In der letzten Zeit haben JAEVSKY und seine Schule sich sehr um eine Klärung der Größenverhältnisse der Sella beim wachsenden Menschen bemüht. In systematischen Untersuchungen mittels einer Standardmethode der Messung haben sie



Abb. 8 Occipito-frontale Aufnahme. Das Dorsum sellae auf das Strahlenbündel projiziert. Die vordere und hintere Wand der Sella sämtliche Procc. clinoidales sind einzeln gut sichtbar.

flächen (unter 62 qmm) bei Frauen sehr häufig gleichzeitig ein Hypogenitalismus vorlag. Besonders schwierig ist die Beurteilung im kindlichen Alter. Hier trifft man häufig Varianten, die nicht als normal gelten können, obwohl Funktionsstörungen der Hypophyse sie nicht notwendig zu begleiten brauchen. In der letzten Zeit haben JAEVSKY und seine Schule sich sehr um eine Klärung der Größenverhältnisse der Sella beim wachsenden Menschen bemüht. In systematischen Untersuchungen mittels einer Standardmethode der Messung haben sie

Abb. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 841. 842. 843. 844. 845. 846. 847. 848. 849. 850. 851. 852. 853. 854. 855. 856. 857. 858. 859. 860. 861. 862. 863. 864. 865. 866. 867. 868. 869. 870. 871. 872. 873. 874. 875. 876. 877. 878. 879. 880. 881. 882. 883. 884. 885. 886. 887. 888. 889. 890. 891. 892. 893. 894. 895. 896. 897. 898. 899. 900. 901. 902. 903. 904. 905. 906. 907. 908. 909. 910. 911. 912. 913. 914. 915. 916. 917. 918. 919. 920. 921. 922. 923. 924. 925. 926. 927. 928. 929. 930. 931. 932. 933. 934. 935. 936. 937. 938. 939. 940. 941. 942. 943. 944. 945. 946. 947. 948. 949. 950. 951. 952. 953. 954. 955. 956. 957. 958. 959. 960. 961. 962. 963. 964. 965. 966. 967. 968. 969. 970. 971. 972. 973. 974. 975. 976. 977. 978. 979. 980. 981. 982. 983. 984. 985. 986. 987. 988. 989. 990. 991. 992. 993. 994. 995. 996. 997. 998. 999. 1000.



Abb. 9. Acidophiles Adenom. Edle Wände. Hypertryphe der Trochilae. seromergallische Lagerung.



Abb. 10. Chromophiles Adenom. Ballierte Sella. Atrophie der Wände. Verdünnung der Trochilae. Erweiterte Sellaröhre.

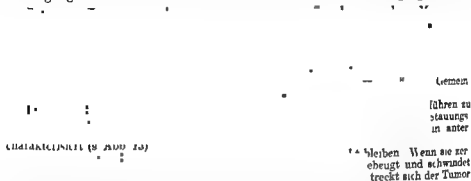
sondern fanden sich auch bei tetanoider und myxoedematöser Konstitution. MARX, HESSE und NEUMANN haben jetzt eine sehr sorgfältige und eingehende Untersuchung über die praktisch wichtige Frage, wie weit eine kleine Sella Rückschlüsse auf einen Unterfunktionszustand der Hypophyse gestattet durchgeföhrt. Sie kommen auf Grund der anatomischen Nachprüfung zu der Feststellung, daß zwischen Sella und Hypophyse engste Beziehung besteht, doch entspricht die Sellaquerschnittsfläche nicht dem Sellaquerschnitt bzw. dem Hypophysengewicht. Damit lassen sich alle oben zitierten Befunde nicht mit Sicherheit im Sinne einer Minderfunktion der Hypophyse werten. Es kommt ihnen praktisch keine Bedeutung zu.



Abb. 11. Suprasellare Cyste. Die Erweiterung ist im Elgang und im Sagittalschnitt schwer zu sehen. Am stärksten vergrößert sind die Trochilae post. und das Dorsum.

Unter den Formabweichungen spielen die sog. Brückenbildungen der Sella das sind Kalkemlagerungen in den die Processus clinoides verbindenden Bändern der Dura eine besondere Rolle. Die Brückenbildungen sind FARBROW in 10% aller seiner Schädelaufnahmen, BOCKELMANN in 50% seiner Patientinnen mit hypophysär bedingter genitaler Dystrophie. Der Bedeutung der Sella-Brücke hat die Schule JAEGER eine besondere Studie gewidmet (SCHNEIDER). Nach diesen Befunden ist die Sella-Brücke unter allen Umständen ein pathologisches Symptom, das immer gemeinsam mit konstitutionellen Besonderheiten sowie körperlich-seelischen Abweichungen von der Norm verbunden ist. Die Sella-Brücke ist nach den Feststellungen von MARX

Bei den infrasellären Tumoren handelt es sich meistens um bösartige Tumoren die von dem Epipharynx ausgehen und sehr rasch in das Keilbein einwachsen. Sie lassen sich dann als Schatten in der Keilbeinhöhle unmittelbar erkennen (s. Abb. 12). Mitunter kann der ganze Sinus verschattet sein. Die Knochenstruktur des Keilbeins wird völlig zerstört, die Hinterwand des Sinus sphenoidalis unterbrochen. Wachst die Geschwulst von unten her in die Sella, so bleiben Dorsum und Proc. clin. post. zunächst intakt. Zerstörungen der Sella und Opticus schädigungen treten erst dann auf, wenn die Geschwulst den Sellaeingang überragt.



Außer den eben besprochenen Geschwulsten verursacht auch ein Hydrocephalus internus (Abb. 15) Änderungen an der Sella. Dorsum und Proc. clin. post. werden infolge des vermehrten Druckes atrophisch. Gleichzeitig wird der Eingang der Sella weiter. Die Sella ist insgesamt flach und leicht. Der Sinus sph. ist nicht abgeflacht.

c) Die Schädigungen der benachbarten Nerven.

Tumoren der mittleren Schädelgrube schädigen in erster Linie den Opticus und das Chiasma opticum. Je nach der Lokalisation und Ausdehnung des Tumors sind bei den engen anatomischen Beziehungen aber auch Schädigungen des Oculomotorius, des Trochlearis, des Trigemini und des Olfactorius möglich und gelegentlich auch beobachtet worden. Praktisch spielen diese gegenüber derjen-

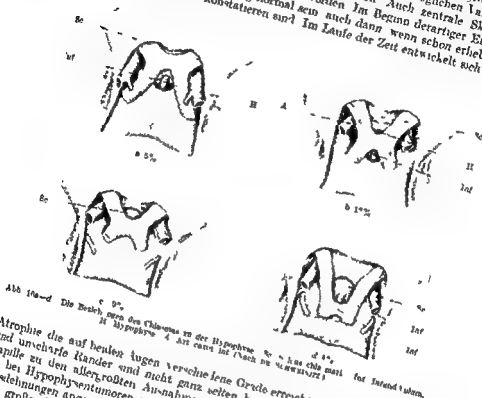
graphischen Hypophyse entwickelt sich in der Hypophyse eine bitemporale Hemianopsie.

Sie wurde z. B. von HIRSCH in 84% aller Fälle gesehen. Es scheint überflüssig auf die Einzelheiten ihrer Entstehung einzugehen, da die Form der Sehnervenkreuzung im Chiasma als bekannt vorausgesetzt werden darf und sich entsprechende Abbildungen in jedem einschlägigen Lehrbuch finden. Außer der bitemporalen Hemianopsie ist noch eine große Zahl anderer Störungen des Sehvermögens möglich. Die anatomischen Beziehungen des Chiasmas zur Hypophyse sind nicht konstant und die Tumoren entwickeln sich nicht immer völlig symmetrisch.

und bitemporale Schädigungen der be-

Die Abb. 16a—d nach DE SCHWEINITZ erläutern die wichtigsten Ergebnisse. In 5% der Fälle ist das Chiasma vor, in 12% direkt über, in 70% etwas hinter und in 4% völlig hinter der Hypophyse gelegen. Am häufigsten finden wir demnach das Chiasma mit den dorsalen Abschnitten dem Dorsum sellae aufliegend. Zwischen Chiasma und der Hypophyse ist ein Zwischenraum vorhanden, der bis zu 10 mm betragen kann. Der Hypophysenstiel liegt nach

Dr. SCHWEINITZ in 83% der Fälle unmittelbar vor dem Chiasma in 17% etwas dahinter. Auch das Diaphragma ist in seiner Stärke und die Öffnung zum Durchtritt des Hypophysenstiels in ihrer Größe erheblichen Schwankungen unterworfen. Alle diese Variationen in den topographischen Beziehungen Hypophysen-Chiasma erklären ohne weiteres die große Zahl der möglichen Varianten der Gesichtsfeldausfälle bei hypophysären Tumoren. Auch zentrale Skotome und sogar als Frühsymptome beobachtet worden. Im Beginn derartiger Erkrankungen kann der Opticus völlig normal sein, auch dann wenn schon erhebliche Gesichtsfeldausfälle zu konstatieren sind. Im Laufe der Zeit entwickelt sich eine



Atrophie die auf beiden Augen verschiedene Grade erreicht. Ödeme der Papille und unscharfe Ränder sind nicht ganz selten hingegen gehört eine Stauungspapille zu den allergrößten Ausnahmen. Das Auftreten einer Stauungspapille ist bei Hypophysentumoren immer ein Zeichen dafür daß der Tumor größere Ausdehnungen angenommen hat und in das Gehirn eingewachsen ist. Praktisch von großer Bedeutung sind die Frühsymptome. Das Schwärzen der Farben tritt zuerst aufgetreten Die typische bitemporale Hemianopsie entwickelt sich immer in den oberen Quadranten zuerst schreitet dann langsam fort auf die unteren äußeren und erst später auf die inneren Akute Verschlechterung und gelegentlich auch Beeinträchtigung der Sehschärfe kommen vor und sind die Folge von Fröhenlungen bzw. Blutungen. Die Prognose der Gesichtsfeldstörungen ist selbst dann wenn sich eine Opticusatrophie vorliegt noch gut wenn es gelingt den Tumor durch Röntgenbestrahlung oder operatives Vorgehen zu beseitigen. Löwenbach macht auf die sehr häufigen Gefäßspasmen aufmerksam die er bei Fällen von Hypophysentumoren auch dann beobachtet hat wenn keine Blutdrucksteigerung vorliegt. Sie führen gelegentlich nur zu vorübergehenden zentralen Skotomen oder auch nasalen Gesichtsfeldminderungen.

Aus der Literatur ergibt sich, daß die endokrinen Störungen auf die Bestrahlung rascher und besser reagieren als die Einschränkung des Sehvermögens, doch ist letzteres für die ganze Beurteilung ein wichtiges Symptom, da es unmittelbar von der Ausdehnung des Tumors abhängt. Die Erfolge, welche die operative Behandlung hier zu verzeichnen hat, sind besser als die der Röntgenbestrahlung. Die Rückbildungsfähigkeit einer Störung des Sehvermögens hängt von der Dauer ihres Bestehens ab. HARE und DYKE haben gute Erfolge erzielt, wenn als 1 Jahr bestand. Leider und nach sehr viel länger PFAHLER und SPACKMANN

so vorgeschritten waren, daß ein Erfolg nicht mehr erwartet werden konnte. Während und nach einer Röntgenbestrahlung ist eine ständige Kontrolle, insbesondere des Sehvermögens, erforderlich (Etwa monatliche Untersuchungen).

Kranke müssen mindestens 1 Jahr hindurch beobachtet werden, da gerade nach Röntgenbestrahlung die Gefahr eines Rezidivs sehr groß ist. Schädigungen als Folge der Röntgenbestrahlung wurden noch nicht gesehen. Daher ist der Versuch einer Bestrahlung in der Mehrzahl der Fälle immer gerechtfertigt.

Auch die Bestrahlung mit Radium ist verschiedentlich erfolgreich versucht worden. HRESCH hat Einlegen des Radiums in die Keilbeinhöhle empfohlen.

Meningitis sind als Folge der Radiumbestrahlung beobachtet worden.

2. Operative Therapie

Bei der Entscheidung, ob eine Operation muß betont werden, daß es Hirnoperationen heute Sache viel höherem Maße von den Urteilen ist, erkennen, daß die

Dauererfolge des operativen Vorgehens besser sind als die der Strahlenbehandlung. Doch sind die Gefahren ungleich größer. So fordern die meisten Autoren zunächst eine Röntgenbestrahlung. Ein Zeitraum von 2 Monaten, in dem die Entscheidung fällt, ob die Bestrahlung Erfolg verspricht oder nicht, bedeutet für das operative Vorgehen in den meisten Fällen, daß die Entscheidung zur sofortigen Operation ist nur bei alarmierenden Hirndrucksymptomen. Bei einem cystischen Tumor, so kann er meistens nicht von Dimer ist. Die Bestrahlung mit Radium ist angezeigt, wenn der

— — — — — daß er strahlensensibel ist. Das größte Hindernis für HENDERSON aus der CUSHINGschen Schule wird das transfrontale Vorgehen bei den letzten 10 Jahren nur 2,4%. Die Todesfälle waren zur Hälfte durch intrakranielle Ausbreitung der Tumoren bedingt.

Nach der Operation wurde immer noch eine Bestrahlung durchgeführt. Bei dem Auftreten von Rezidiven hat sich die Nachoperation durchaus bewährt. Die Operation bessert die allgemeinen Tumorsymptome und die Störungen meist sehr, die endokrinen Störungen hingegen weniger gut.

III. Die Akromegalie.

a) Vorkommen. Die Akromegalie ist eine keineswegs seltene Erkrankung. Im 20—30 Lebensjahr haften sich der Krankheitsbeginn deutlich. Zwischen Männern und Frauen besteht kein Unterschied.



Abl. 17a und b. 6. Jährige Frau mit ausgeprägten akromegalischen Veränderungen.

Eine bestimmte Konstitution scheint Voraussetzung für die Krankheitsentstehung zu sein. Über Erbfaktoren ist sehr wenig bekannt. Man wird ihnen keine allzu große Bedeutung zuschreiben dürfen. Immerhin liegen einige Beobachtungen vor. Die von ARNOLD der 2 Brüder, die von FRANTZL der Vater und Tochter und die von A. FRANKEL, STADELMANN und BENDA, die Vater und 3 Geschwister erkrankt fanden. LEWIS beobachtete einengige Zwillinge, die aus einer Familie mit zahlreichen großen Menschen stammten, von denen einer

stische Symptom die Vergrößerung der gipfelförmigen Teile zum Ausdruck (s. Abb. 17). Diese Vergrößerung und gleichzeitig Vergrößerung findet sich im Gesicht an den Handen und Füßen. Nase, Lippen insbesondere die Unterlippe und Ohren werden groß und plump. Die Augenbrauengegend, die Jochbeine und

Die Akromegalie.

Die Ver-

nicht zu lassen ist. Die basophilen Zellen sind meistens vermindert. Die Verminderung der basophilen Zellen wird als morphologischer Ausdruck für die Minderproduktion des gonadotropen Hormons angesprochen.

Für die Beteiligung der Zwischenhirnzentren an der Erkrankung bestehen wenig Anhaltspunkte. In der Mehrzahl der Fälle ist die Akromegalie sicher eine rein hypophysäre Erkrankung. Doch zeigt die Beobachtung von POLLAK und besonders die von CAMPALLA, der die Akromegalie bei einer Patientin mit mesencephalen Symptomen auf dem Boden einer linschen Erkrankung beschreibt, daß gelegentlich auch die vegetativen Zentren für die Störung verantwortlich gemacht werden können. Die seltene Kombination der Akromegalie mit Fettleibigkeit oder mit Diabetes insipidus sprechen auch in diesem Sinne.

Die Ursache des partiellen Hyperpituitarismus bei der Akromegalie ist in der Mehrzahl der Fälle nicht zu klären. Nicht ganz selten wird eine Lues gefunden. Die Frage der traumatischen Entstehung ist gelegentlich erörtert worden. Es finden sich in der Literatur einige Fälle in denen ein Trauma als auslösende Ursache erwähnt wird.

4) Verlauf und Formen. Die Krankheit entwickelt sich im allgemeinen sehr langsam. Das erste Zeichen, das von den Kranken bemerkt wird, ist die Beobachtung, daß ihnen ihre Schuhe und Handschuhe zu eng werden und schließlich, insbesondere für erstere, so große Nummern erforderlich werden wie sie im Handel nicht erhältlich sind. Auch das Frühsymptom auftreten. Die Vergrößerung des Wachstums des Unterkiefers kann als Frühzeichen auftreten. Die Vergrößerung und Veränderung des Gesichts erreicht sich allmählich und wird erst bemerkt, wenn schon stärkere Grade erreicht sind. Der Abfall in einzelnen Schüben ist häufiger als eine kontinuierliche Entwicklung. Stillstand ist in jedem Stadium möglich. Der Grad der Ausbildung der Störung ist sehr verschieden. Nach PARKES WARR soll die Dickenzunahme des Gesichts des Halses und der Hände bei Krankheitsbeginn im mittleren Lebensalter besonders ausgeprägt sein. Mitunter sind die Knochen übermäßig einseitig ausgebildet oder die Eingeweide am meisten betroffen (z. B. LACALLA). Während die Stoffwechselstörungen einem Wechsel unterliegen, ist die Wachstumsstörung keiner Rückbildung fähig. Liegt ein malignes Adenom zu Grunde, so führt die Krankheit in 3-4 Jahren zum Tode.

Einige besondere Verlaufsfälle verdienen noch Erwähnung. Entgegen der Theorie, daß eine Überproduktion des Wachstumshormons in der Jugend zum Riesenwuchs und nach Abschluß des Wachstums zur Akromegalie führt, sind immer wieder Fälle auch zum Teil ohne Riesenwuchs im Kindesalter beschrieben worden (FALTA). In der Weltliteratur finden sich 25 erwachsene Fälle, deren Beginn vor dem 15. Lebensjahr lag. Diese Frühakromegalie ergibt meistens eine schlechte Prognose. Bemerkenswert ist, daß alle Zeichen der Akromegalie vorhanden sind und nur ein Riesenwuchs fehlt. Es ist sogar ein vorzeitiger Stillstand des Riesenwuchs beschrieben worden. Auch bei diesen jugendlichen Individuen steht ein eosinophiles Adenom die Ursache dar.

Von der gewöhnlichen Form der Akromegalie hat man den akromegaloiden Typ und den Akromegaloidismus abgetrennt. Unter akromegaloidem Typ versteht man Menschen, die ohne je manifest zu erkranken, doch gewisse akromegale Züge tragen. Dieser akromegaloid Typ ist meist familiär. Praktische Bedeutung kommt ihm nicht zu, da er eine noch als normal anzusprechende Variante darstellt, die nur selten zu einer manifesten Erkrankung führt.

beide Erkrankungen gemeinsam vorkommen handelt es sich auch in konstitutioneller Hinsicht um Mischtypen

Knocherung Die Saulenschicht das ist die Wachstumszone des Knorpels nahe der Knochengrenze die bei fortschreitendem Wachstum in Knochengewebe übergeführt wird zeigt bei Überproduktion des Hormons eine verstärkte Aus-

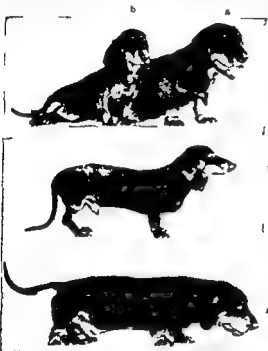


Abb 24 a Akromegaler Riesennachs eines Dackels
b Kontrolltier (Nach H. M. Evans und J. Mitarbeiter)

bildung Bei fehlender Hormonzufuhr schreitet der normale Verknocherungsprozeß nicht fort die Knorpelzone verharrt im Ruhezustand So erklärt sich die Tatsache daß beim hypophysären Riesen wie beim hypophysären Zwerg noch offene Epiphysenfugen bestehen und mikroskopisch die Saulenschicht erhalten bleibt Bei der Akromegalie finden wir eine starke Wucherung des Rippenknorpels des einzigen Knorpels der beim Erwachsenen noch bestehen bleibt Der akromegale Erwachsene aber hat bloß die Rippen eines Riesen er ist eben ein Riese nur soweit er kann (ERDMANN) Außer den Knorpelveränderungen des Akromegalen findet sich noch eine starke Vermehrung des Bindegewebes Dies läßt auf eine weitere Wirkung des Wachstumshormons auf das Mesoderm schließen (MARBURG) Den letzten Beweis für die Bedeutung des Wachstumshormons in der

Entstehung der Krankheit liefert der Tierversuch Es ist beim Hund gelungen durch langer dauernde Injektionen des Wachstumshormons ein der Akromegalie völlig ähnliches Krankheitsbild hervorzurufen (s Abb 24) Es ist jedoch bemerkenswert daß dieser Versuch nur bei einigen Hunderassen so bei der Bulldogge und beim Dackel gelungen ist Dieser Umstand weist auf die Bedeutung des besonderen Konstitutionsfaktors hin wofür ja auch beim Menschen viele Anhaltspunkte vorhanden sind vor allem das gehäufte familiäre Auftreten der Erkrankung

Pathologisch anatomisch findet sich in 46% aller Fälle ein gutartiges eosinophiles Adenom In einem kleinen Prozentsatz liegen Adenoepithelome und maligne Adenome vor Sie zeigen ebenfalls Zellen vom eosinophilen Typ Eine bloße Zunahme der eosinophilen Zellen sah BERBLINGER Sehr wichtig ist auch die Feststellung von ERDMANN der ein eosinophiles Adenom bei völlig intakter Hypophyse in der Rachendachhypophyse fand Es bleiben jedoch einige sichere Fälle übrig in denen ein Befund an der Hypophyse vermißt wurde (VENTURA GOLDSCHMIDT) Man wird annehmen müssen daß hier ein Hyperfunktionszustand vorgelegen hat der mit unseren heutigen Methoden morphologisch

nicht zu fassen ist. Die basophilen Zellen sind meistens vermindert. Die Verminderung der basophilen Zellen wird als morphologischer Ausdruck für die Minderproduktion des gonadotropen Hormons angesprochen.

Für die Beteiligung der Zwischenhirnzentren an der Erkrankung bestehen wenig Anhaltspunkte. In der Mehrzahl der Fälle ist die Akromegalie sicher eine rein hypophysäre Erkrankung. Doch zeigt die Beobachtung von POLLAK und besonders die von CAMPAILLA, daß die Akromegalie bei einer Patientin mit mesencephalen Schüben gelegentlich gemacht werden sucht oder mit

Ursache erwähnt wird

d) Verlauf und Formen. Die Krankheit entwickelt sich im allgemeinen sehr langsam. Das erste Zeichen, das von den Kranken bemerkt wird, ist die Beobachtung, daß ihnen ihre Schuhe und Handschuhe zu eng werden und schließlich, insbesondere für erstere, so große Nummern erforderlich werden, wie sie im Handel nicht erhältlich sind. Auch das Weiterwerden der Zahnlücken infolge des Wachstums des Unterkiefers kann als Frühsymptom auftreten. Die Vergrößerung und Veränderung des Gesichtes vollzieht sich allmählich und wird erst bemerkt, wenn schon stärkere Grade erreicht sind. Der Ablauf in einzelnen Schüben

jedem Stadium
scheiden sich
und der
geprägt ist
oder die
ist sehr s

störungen einem Wechsel unterliegen, ist die Wachstumsstörung keiner Rückbildung fähig. Liegt ein malignes Adenom zu Grunde, so führt die Krankheit in 3—4 Jahren zum Tode.

Einige besondere Verlaufsformen verdienen noch Erwähnung. Entgegen der Theorie, daß eine Überproduktion des Wachstumshormons in der Jugend zum Riesenwuchs und nach Abschluß des Wachstums zur Akromegalie führt, sind immer wieder Fälle, auch zum Teil ohne Riesenwuchs, im Kindesalter beschrieben worden (FALTA). In der Weltliteratur finden sich 23 einwandfreie Fälle, deren Beginn vor dem 15. Lebensjahr lag. Diese Frühakromegalie ergibt meistens eine schlechte Prognose. Bemerkenswert ist, daß alle Zeichen der Akromegalie vorhanden sind, nur ein Riesenwuchs fehlt. Es ist sogar ein vorzeitiger Epiphysenschluß beschrieben worden. Auch bei diesen jugendlichen Individuen stellt ein eosinophiles Adenom die Ursache dar.

Von der gewöhnlichen Form der Akromegalie hat man den akromegaloiden Typ und den Akromegaloidismus abgetrennt. Unter akromegaloidem Typ versteht man Menschen, die ohne je manifest zu erkranken doch gewisse akromegale Züge tragen wie Größe, groben Knochenbau, große Hände und Füße, großen Unterkiefer. Dieser akromegaloid Typ ist meist familiar. Praktische Bedeutung kommt ihm nicht zu, da er eine noch als normal anzusehende Variante darstellt, die nur selten zu einer manifesten Erkrankung führt.

Der meist herabgesetzte Grundumsatz deutet auf eine Unterfunktion der Schilddrüse, die gelegentlich so starke Grade annehmen kann, daß eine hypophysäre myxödematöse Mischform entsteht. Die spezifisch dynamische Wirkung ist meist vermindert. Die Kohlenhydrattoleranz ist häufig erhöht und bei Belastungen findet sich eine tiefe hypoglykämische Nachschwankung. Über die ungewöhnliche Kombination einer wahrscheinlich hypophysären Wachstumshemmung im 11 Lebensjahr mit einem Diabetes mellitus hat GLATZEL berichtet.

Die Kombination des Zwergwuchses mit Dystrophia adiposogenitalis ist häufig, die mit Magersucht bis zu dem Bilde der Kachexie selten beobachtet worden.

Diabetes insipidus oder Polyurie sind gelegentlich vorhanden. Nykturie und Enuresis nocturna wurden von BARKER beschrieben.

Neben den Störungen der Körperproportion und der Wachstumshemmung weisen die Kranken ein bei weitem älteres Aussehen auf als ihrem wirklichen Alter entspricht. Die Haut, insbesondere die des Gesichtes, wird wegen ihrer eigenartigen, runzeligen Beschaffenheit als Geroderma bezeichnet. Es gibt aber auch Fälle, in denen ein jugendlich zartes Aussehen sehr lange bewahrt wird. Nach v. KUPF ist das Verhalten der Epiphyse dafür verantwortlich. Bei einer Vergrößerung der Epiphyse kommt es zu vorzeitigem Altern. Die Behaarung bleibt zart und fein. Die Lanugobehaarung ist oft erhalten.

Liegt der Erkrankung ein Tumor zugrunde, so sind Störungen des Sehvermögens, Gesichtsfeld einschränkungen und Opticusatrophie nicht selten (§ 60).

Als weiteres Charakteristikum gerade im Gegensatz zu dem myxödematösen Zwergwuchs, wird völlig normale Psyche wie normale geistige Entwicklung von allen Beobachtern hervorgehoben. Auch die körperliche Leistungsfähigkeit leidet nicht.

b) Pathologische Anatomie und Ätiologie. Pathologisch anatomisch liegen dem Krankheitsbild die verschiedensten Prozesse zugrunde. Bei den Fällen, die klinisch mehr in die Gruppe des Infantilisimus gehören, fand sich bei normalem Hypophysengewicht nur ein Mangel an chromophilen, insbesondere basophilen Zellen, die als Ausdruck einer Reifungshemmung der Hypophysengänge wurden. Am häufigsten sind Hypophysentumoren, die vom Hypophysengang ausgehen oder auch Tumoren der Nachbarschaft der Hypophyse, die durch Druck die Hypophyse schädigen. Auf die Beteiligung des Zwischenhirns bei der Entstehung der Krankheit weist eine Beobachtung von BERBLINGER hin. Er fand einen Zwischenhirntumor bei histologisch normalem Hypophysenvorderlappen und hält die Entstehung der Krankheit durch Zerstörung übergeordneter Zwischenhirnzentren oder durch eine Leitungsunterbrechung zwischen Hypophyse und mesencephalen Zentren für möglich. Für die Richtigkeit dieser Auffassung spricht auch die sehr instruktive Beobachtung von APRIZ, der einen klassischen Fall von hypophysären Zwergwuchs bei Leitungsunterbrechung zwischen dem Zwischenhirn und einer weitgehend normalen Hypophyse fand. Dieser Fall ist auch insofern interessant, als er zeigt, daß es sich bei dieser Krankheit nicht einfach um ein Stehenbleiben der Entwicklung auf einer bestimmten Altersstufe handelt, sondern um einen disharmonischen Infantilisimus. Die Knochenkerne verhielten sich wie diejenigen eines 14-jährigen, die Epiphysenfugen wie die eines 18-jährigen, die Hoden wie die eines Säuglings, die geistige Entwicklung entsprach dem Alter, die inneren Organe zeigten bereits eine Altersinvolution. Als Ursache ist auch bei Zwergwuchs gelegentlich die *mutale* Lues beobachtet worden.

c) Verlauf und Prognose. Grad u von dem Zeitpunkt des Auftr

örung und wie Ver

schlechterungen mit Umschlag in ein kachektisches Stadium kommen vor

Die Prognose der Erkrankung richtet sich nach dem zugrunde liegenden anatomischen Prozeß. Sie wird bei Tumoren sehr viel ernster zu stellen sein als bei dem Infantilisismus. Bei früh einsetzender Therapie ist ein weitgehender Ausgleich der Wachstumsstörung heute mit Sicherheit zu erzielen.

d) Diagnose und Differentialdiagnose. In vielen Fällen fällt die Diagnose nicht schwierig, wenn mit normaler Psyche klinische Entwicklung vorliegt. Die Röntgenaufnahme des Schädels kann sehr wichtig sein. Es muß nachdrücklich darauf gewarnt werden, eine kleine Sella als Zeichen einer Atrophie der Hypophyse aufzufassen (s. S. 76). Gegenüber dem primordialen Zwergwuchs unterscheidet sich der hypophysäre dadurch, daß ersterer bereits bei der Geburt vorhanden ist und daß das Individuum abgesehen von seiner Körpergröße eine normale Entwicklung durchläuft mit normaler Genitalentwicklung und Verknöcherung der Epiphysen jenen zur rechten Zeit. Gegenüber dem myxödematösen Zwergwuchs ist die Abgrenzung durch das charakteristische Aussehen wie die geistige Störung leicht. Schwierig wird die Unterscheidung nur bei den oben erwähnten hypophysären myxödematösen Mischformen.

e) Therapie. Liegt ein Hypophysentumor vor, so kann die Röntgenbestrahlung auch eine Besserung der Wachstumsstörung bewirken, soweit der Tumor strahlensensibel ist (s. S. 63). In den übrigen Fällen kommt eine Hormonbehandlung in Frage. Wie Mitteilungen besonders in der amerikanischen Literatur eindeutig belegen, ist es durch eine Behandlung mit Wachstumshormon möglich, eine hypophysäre Wachstumsstörung völlig zu beheben. Wenn diese schonen Erfolge wie sie z. B. HÖDELBACH und SCHÄFER erzielen, heute noch bis zu einem gewissen Grad unbekannt sind.

Zwei Gründe. Der eine ist, daß die Vorlippengesamtextrikte, die eine erfolgreiche Therapie nicht ausreicht. Die amerikanischen Erfolge wurden mit Spezialpräparaten des Wachstumshormons erzielt. Zum anderen ist es dem Arzt zu wenig bekannt, daß das Wachstumshormon oral unwirksam ist und nur durch intravenöse Injektionen in eklatanter Weise wirkt. Die amerikanischen Mitteilungen zeigen eindeutig, was praktisch heute in dieser Hinsicht bereits erreicht werden kann. Man kann sich auch daran denken, die Behandlung mit Hypophysenhormonen durch Schilddrüsen- oder Nebennierentextrikte zu unterstützen, insbesondere dann, wenn in dem klinischen Bild Zeichen vorhanden sind, die auf eine Hypofunktion dieser endokrinen Drüsen hinweisen.

VII. Basophiler Pituitarismus, Morbus Cushing.

bei Thymuscarcinom, wie diese Veränderungen in den basophilen Zellen auf. Auch von anderer Seite wurden diese Befunde bestätigt und überdies ermittelt, daß diese Veränderungen unter anderen Umständen nicht vorhanden sind,

THOMPSON und EISENHARDT finden sie in III Fällen 53mal und berichten, daß in den restlichen 5 Fällen das Cushing-Syndrom nicht besonders ausgeprägt bzw. unvollständig gewesen sei. Demgegenüber scheint es mir von untergeordneter Bedeutung, wenn diese Veränderungen gelegentlich, so von JAKOBI und TIGER, vermißt oder von RASMUSSEN bei einem Arrhenoblastom gefunden wurden. Wir dürfen also heute sagen, daß der für die Cushing'sche Krankheit charakteristische Befund in der Hypophyse nicht das basophile Adenom sondern die hyaline Degeneration der basophilen Zellen nach CROOKER ist. CROOKER selbst fand diese Änderungen noch nach unvollständiger Hypophysektomie in den zurückgebliebenen Resten von Rattenhypophysen und schließt aus dieser Beobachtung, daß es sich

Morbus Cushing Veränderungen in den Nuclei paraventricularis und nicht auch dazu die CROOKER'sche Veränderung der Basophilen als degenerativ aufzufassen.

Es kann sicher keinem Zweifel unterliegen, daß in dem klinischen Bild des Syndroms viele Symptome für eine erhöhte Aktivität der Nebennierendrüse sprechen. Als Zeichen der Überfunktion dieser Drüse dürfen wir werten den erhöhten Blutdruck, die Hypertrichosis, die Striae und die Veränderungen im Mineralhaushalt. Die Cushing'sche Krankheit ist damit, worauf besonders ANDERSON und HAYMAKER hinweisen, in vieler Hinsicht das Gegenstück zum Morbus Addison. Die pathologisch anatomischen Befunde lehren uns indessen, daß eine Rindenhypertrophie oder Rindenadenome zwar häufig nachweisbar sind, doch insgesamt nicht so häufig wie Veränderungen im Hypophysenhinterlappen. Verhältnismäßig oft finden sich Hypophysen- und Nebennierenrindenadenome miteinander kombiniert. Isolierte Vergrößerungen der Nebennierendrüse waren nach TESSERAUD in 50 Fällen nur viermal vorhanden. FARRAR beschrieb sogar einen Fall von Cushing Syndrom, bei dem eine Atrophie der Nebennierendrüse vorlag. Nehmen wir noch hinzu, daß das klinische Bild des Interrenalismus mit dem Cushing Syndrom nicht völlig übereinstimmt, so befriedigt die von uns

beschriebene Krankheit Fol-

zahl der Symptome wird nicht durch eine Überproduktion von Nebennierenhormonen ausgelöst, nur daß die androgenen Substanzen, die das klinische

Bild des Interrenalismus prägen, beim Morbus Cushing offenbar keine Rolle spielen. Das Hypophysenzwischenhirnsystem ist sicher an der Entwicklung des Krankheitsbildes nicht unbeteiligt. Dies gilt besonders für die Symptome der Fettsucht mit der eigenartigen die Krankheit charakterisierenden Anordnung des Fettes, die durch eine rein hormonale Überproduktion wohl kaum erklärt werden

sFR

ide

Wir kommen also zusammenfassend zu folgender Auffassung der Genese des Krankheitsbildes. Zunächst sind sich alle Autoren darüber einig, daß die Fülle der verschiedenen Symptome nur durch die Annahme einer pluriglandulären Störung erklärt werden kann. Das ist zweifellos zutreffend. Hypophyse, Nebennierenrinde, Schilddrüse, Nebenschilddrüse und Inselzellen können in das krankhafte Geschehen mit verflochten sein. Das größte Interesse beanspruchen aber die Hypophyse und die Nebennierenrinde. Es gibt zweifel-freie Fälle von Cushing-Syndrom, die durch ein Nebennierenrindenadenom ausgelöst wurden. Eine Nebennierenrindenhypertrophie, ausgelöst durch das corticotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens, muß aber dieselben Symptome bewirken. Eine Substanz in dem Blut von Cushing-Kranken, die dieselben biologischen und chemischen Eigenschaften besitzt wie das corticotrope Hormon, habe ich in vielen Fällen nachweisen können. Die Frage nach dem primären Sitz der

dehnen, daß der Hyperfunktionszustand der basophilen Zellen die allgemeine Tumorbereitschaft fortlert. Er stützt sich bei dieser These auf eine interessante eigene Beobachtung, bei der eine Frau vorübergehend den für Morbus Cushing typischen Symptomenkomplex entwickelte und nach 12 1/2 Jahren der Beschwerdefreiheit erneut erkrankte unter dem Bild eines Interrenalismus mit Virilismus, das die Folge eines Carcinoms der Nebennierenrinde war.

Über die Ursache der Erkrankung ist einstweilen noch nichts bekannt. Es fällt nur auf, daß die Kranken aus Familien stammen, in denen Fettsucht vorkommt und selbst zu dem vollblütigen und zur Fettsucht neigenden Typ gehören.

d) Formen. Das Cushing-Syndrom kommt auch im Kindesalter vor. Es sind bis jetzt III Fälle in der Literatur beschrieben worden. Besonders eindrucksvoll sind die Beobachtungen von Zisch, dem ich die beifolgenden Abbildungen verdanke (s. Abb. 32). Die Bilder zeigen das Cushing-Syndrom bei einem 2-jährigen Kinde. Alle charakteristischen Symptome waren ausgeprägt vorhanden. Als Ursache fand sich ein Adenom der rechten Nebenniere. Veränderungen an den basophilen Zellen des Vorderlappens wurden vermist. Anderen einschlägigen Beobachtungen liegen basophile Adenome ein eosinophiles Adenom ein Carcinom der Thymus und der Nebennierenrinde zu Grunde. Wir sehen also auch im Kindesalter bezüglich der Ätiologie der Erkrankung ähnliche Verhältnisse wie beim Erwachsenen. Das Symptomenbild ist einheitlich, der pathologisch anatomische Befund wechselt.

adenome) oder von ihrer Nachbarschaft und erst sekundär die Hypophyse schädigen. Des weiteren sind als Ursache beschrieben Cysten, Schußverletzungen, Schädelbasisfrakturen, basale Meningitis, Lues, Encephalitis, letztere evtl. als Folge von Infektionskrankheiten (Scharlach, Keuchhusten, Gelenkrheumatismus, Meningitis epidemica, Typhus, Angina, Hydrocephalus internus). Da dicht hinter dem Dorsum wichtige Zentren für die Trophik liegen und der Hypophysenstiel bogenförmig über das Dorsum hinwegzieht, hält RAAB es für möglich, daß ein plumpes, steil gestelltes Dorsum sellae eine Dystrophia adiposogenitalis auslösen kann. Encl. 1. P. 1.

endokrine Genese angenommen. Die 1920 ausgesprochene Ansicht BERBLINGERs, daß Hypophyse und Zwischenhirn funktionell zusammenhängen, ist nicht

tum
wiegen
d)

spontane Rückbildung ist möglich. Es gibt Formen, in denen die Fettsucht, und andere, in denen die genitale Dystrophie ausbleibt. Neben Fällen, die relativ rasch infolge eines malignen Tumors zum Tode führen, kennen wir solche, die sich über Jahre hin erstrecken, und andere, die nur eine Fettverteilung nach dem FROELICHschen Typ aufweisen, im übrigen aber zu den Gewunden zählen. Die Prognose ist abhängig von dem zugrunde liegenden Krankheitsprozeß wie von dem Erfolg der Therapie. MARX unterscheidet eine bösartige und gutartige Form, erstere ist sehr viel seltener als letztere. Bei der bösartigen Form sind die Symptome sehr ausgeprägt vorhanden, sie ist therapieresistent. Erwachsene gehören fast immer zu diesem Typ gehende, konstitutionell bedingte, neigt spontan zur Rückbildung. K.

Die Fälle sprechen gut auf die Therapie an

e) Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose ist in den Fällen, in

dnung
schwer,
fferen
dismus
ne zur
Der
wuchs

BAUER macht auf eine Verwechslung mit fetten aber sonst ganz normalen Kindern aufmerksam bei denen die Fettverteilung der bei Dystrophia adiposogenitalis entspricht. DZIERZYNSKI hat auf denselben Sachverhalt hingewiesen und einige Fälle beschrieben, die sich innerhalb von 1—2 Jahren ohne jede Therapie besserten. Eine Untersuchung der Familien zeigte, daß die Kinder von fettleibigen Müttern stammten, die einen abnormalen Verlauf ihrer Blutzuckerkurve nach Belastung aufwiesen. Die scheinbare Dystrophia adiposogenitalis war also nur Ausdruck einer besonderen Konstitution. Gegenüber anderen Formen der Fettsucht — cerebrale myxoedematöse — ist immer die Kombination der Dystrophia adiposogenitalis mit genitaler Dystrophie ausschlaggebend. Eine Abgrenzung gegenüber dem Morbus Cushing dürfte im allgemeinen auch leicht sein,

da sich die Fettsucht bei dieser Krankheit auf den Stamm beschränkt und Hüften wie Oberschenkel völlig frei läßt. Auch die übrigen Symptome des Morbus Cushing wie die Striae die Plethora der Hochdruck und die Osteoporose führen kaum zu Verwechslungen. Vor Kenntnis dieses Krankheitsbildes ist mancher Fall von Morbus Cushing als Dystrophia adipogenitalis aufgefaßt worden. Die Diagnose ist in den Fällen in denen eines der Kardinalsymptome fehlt sehr schwierig falls nicht Veränderungen an der Sella den richtigen Weg weisen. Es müssen dann die übrigen Symptome die für eine hypophysäre Erkrankung sprechen zur Diagnose mit herangezogen werden. Insbesondere eine Polyurie oder ein Diabetes insipidus sind untrügliche Zeichen eines mesencephal hypophysären Krankheitsprozesses.

b) Therapie. Liegt der Erkrankung ein Tumor zugrunde, so muß eine Röntgenbestrahlung oder Operation in Erwägung gezogen werden. Die spezifische Hormontherapie kann zu recht schönen Erfolgen führen (Nabers S. 117). Sie kann durch eine Behandlung mit Sexualhormonen oder wenn ein erniedrigter Grundumsatz vorliegt durch Schilddrüsenmedikation wirksam unterstützt werden. Eine Verminderung der Adipositas ist durch rein diätetische Maßnahmen

IX. Die LAURENCE-MOON-BIEDLSche Krankheit.

der cerebralen Form
e Retinitis pigmentosa
genitalen Form unter
nd MOON beschrieben
lasse in allen Ländern

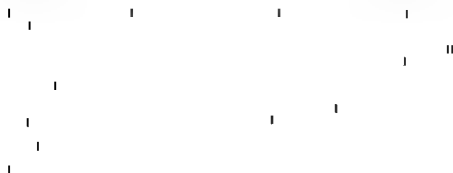


Abb. 3. 10-jähriger Junge mit
LAURENCE-MOON-BIEDL'scher
Krankheit

waren in allen Familien gesund. Dies ist nur gefunden worden

Kinder laufen, aber nicht immer und rennen nicht. Sie können
sehr spät sprechen, üben nicht in Schulunterrichtungen und
langsam und tragen auch die Grad der Imbezillität und

Idioten kommen vor. Selten werden Bildungsdefekte wie eine Atrésie an oder eine Polydaktylie vermehrt. Die Polydaktylie ist meist unsymmetrisch und immer postaxial. Genitale



X MORGAGNI'S Syndrom

Charakteristisch für Morgagni's Syndrom sind die bei Frauen das mit

XI Die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

Symptome sind:

Anlehnung an andere
Anzeichen der heute
Symptomatische Kachexie
sowie zweifelhafte Organ

Die Hypophysenvorderlappensinsuffizienz (Simmonds'sche Krankheit)

denor Differenzen in dem klinischen Bild ist eine gemeinsame Besprechung gerechtfertigt da allen diesen Erkrankungen eine Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens zugrunde liegt

a) Vorkommen. Die Krankheit ist in ihrer schweren Form nicht sehr häufig in leichter jedoch keineswegs selten. Sie ist bei Frauen häufiger als bei Männern KATZ berichtet in einer 1936 erschienenen monographischen Zusammenstellung über insgesamt 149 Fälle von denen 104 Frauen und 40 Männer befallen. In 5 Fällen war das Geschlecht nicht angegeben. Über Erbfaktoren ist wenig bekannt. Doch ist wiederholt über andere endokrine Störungen in der Verwandtschaft der Erkrankten berichtet worden. Für einen konstitutionellen Faktor spricht die Beobachtung von CAMMERER und SCHWEICHER das die Krankheit bei einem Zwillingpaar fanden. Die Erkrankung kann in jedem Alter beginnen. Im Kindesalter ist sie relativ selten häufiger dagegen im Postpubertätsalter, besonders bei jungen Mädchen mit verzögerter Genitalentwicklung. Es ist möglich, daß das Fehlen des Reizes den die Sexualhormone normalerweise auf die Hypophyse ausüben, als auslösende Ursache wirkt (v. BERGMANN). Die Entwicklung der Krankheit im Anschluß an schwere Entbindungen ist wiederholt beschrieben worden (REYE, CLUSCHMANN u. a.).

b) Symptomatologie. Das markanteste Symptom der SIMMONDS'schen Krankheit ist eine starke Abmagerung die alle Grade erreichen kann. Nur bei Männern soll Maße betrifft und schwere Grade erreichen. Nur bei Männern soll nach KATZ gelegentlich eine eunuchoidale Verteilung des Fettes vorkommen. Durch das völlige Fehlen des Panniculus adiposus wird die Haut dünn und trocken. Auch das Fettgewebe der inneren Organe ist von dem Schwund betroffen. Die Gewichtsabnahme vollzieht sich meist rasch innerhalb einiger Monate wie kann wie aus Literaturangaben hervorgeht 30—50 kg betragen. Mit dem starken Gewichtsverlust gehen ein vollständiger Mangel an Appetit (Anorexie) und eine entsprechende Verminderung der Nahrungsaufnahme Hand in Hand. Der Widerwille gegenüber jeglicher Nahrung ist das führende Symptom der Anorexia nervosa und nicht so sehr der SIMMONDS'schen Kachexie. In den abortiven Formen kann die Abmagerung fehlen und es kann wie REYE beobachtete ein Stadium der Fettsucht vorangehen. Auf das Fehlen der Abmagerung hat in der letzten Zeit besonders SHERMAN hingewiesen. Nach dem Material dieses Autors ist die Magerkeit bei der postpartum Nekrose der Hypophyse und der dadurch ausgelösten Erkrankung sogar ein seltener Symptom. Mit dieser Feststellung findet sich SHERMAN allerdings im Gegensatz zu allen übrigen Autoren die die Magerkeit als das führende Symptom bezeichnen (siehe z. B. die Zusammenstellung von MOOREHEAD).

Der Nuchternblutzucker ist normal bis erniedrigt. Die Toleranz gegenüber Kohlenhydraten und die Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin und Insulin sind erhöht. Nach Belastung findet ein verminderter Anstieg des Blutzuckers mit verlängerter hypoglykämischer Phase statt. Spontane Hypoglykämien sind häufig und vielfach die Ursache für Krämpfe und epileptiforme Anfälle (WILDER, KYLIN, BITTONI und OPLANDI berichten über die an sich seltene Komplikation der SIMMONDS'schen Krankheit mit einem echten Diabetes mellitus) bei der auch die Neigung zu hypoglykämischen Zuständen sehr ausgeprägt war.

Bei Entwicklung der Krankheit im Kindesalter ist mit ihr stets eine Kachexie verbunden. Im späteren Alter zeigen die Kranken häufig einen kleinen atrophischen Unterkiefer mit spitzer Nase. Autopsisch findet sich fast immer eine Splanchnomalrie die mit nur die Folge der Unterernährung ist (FERMAN, ER).

Die Menstruationen sind in ausgesprochenen Fällen immer vorhanden. Die Menstruationen nach dem vorher eine Periode geringer und zeitlich unregelmäßig.

Blutungen vorausgegangen ist. Die Libido läßt nach ebenso das Sexualempfinden. Beim Manne sind Potenzstörungen und mangelnde Libido, bei Frauen Frigidität immer vorhanden. Die Sexualorgane zeigen eine Verkleinerung. Die Sekundärbehaarung schwindet. Nach REYE werden manche postpueralen Formen häufig durch einen Hyperfunktionszustand der Hypophyse, der sich in häufigen Genitalblutungen äußert, eingeleitet.

Eine Insuffizienz der Nebennierenrinde prägt wesentliche klinische Züge, so daß die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber der Addison'schen Krankheit mitunter auf Schwierigkeiten stößt. So dürfen die Häufigkeit

beschließen mit einer Nebennierenrindenhypofunktion in Zusammenhang stehen. Der Blutdruck kann bei der SIMMONDS Krankheit normal sein, sinkt jedoch häufig bis auf Werte von 70–80 mm Hg. Die Pulsfrequenz ist verlangsamt. SCHELLONG hat nach körperlichen Anstrengungen ein starkes Abfallen des Blutdruckes festgestellt. Dieser Blutdruckabfall kann schon bei geringen Anforderungen wie Aufsitzen oder Aufstellen deutlich werden. Er ist vielleicht

über ein verlängertes R–T Intervall im Elektrokardiogramm

Der Grundumsatz ist stets erniedrigt, die spezifisch dynamische Wirkung häufig aber nicht regelmäßig vermindert. MARX weist darauf hin, daß Grundumsatzwerte niedriger liegen können als bei einem Myxödem. Er selbst beobachtete einen Fall mit einer Erniedrigung bis zu –50%. Die Kombination von starker Abmagerung mit herabgesetztem Grundumsatz ist sehr auffallend. Es liegt ein Minimalstoffwechsel vor wie wir ihn bei schweren Kachexien anderer Ursache auch kennen. Auch die meist erniedrigte Körpertemperatur weist auf die verminderte Verbrennungsintensität hin. Die Ursache dieser Erscheinung beruht auf einem Mangel an thyreotropem Hormon. Durch Injektion dieses Hormons ist man bei SIMMONDS Kranken in der Lage, den Grundumsatz zu heben und die spezifisch dynamische Wirkung zu normalisieren.

Die Harnmengen der Kranken sind auffallend klein, der Flüssigkeitsbedarf ist herabgesetzt. Eine verzögerte und unvollkommene Wasserausscheidung im Wasserversuch ist besonders häufig. Die Konzentration des Harnes verhält sich verschieden, es sind sowohl sehr hohe als auch niedrige spezifische Gewichte gemessen worden (CURSCHMANN). BERGMANN berichtet in einem Falle über Durst, die jedoch von starken wäßrigen Urinen, die die Hautwasserabgabe ist entsprechend mindert.

Der Magen und Darmtractus weist eine verminderte Peristaltik auf. Der Magen ist atonisch. Im Magensaft findet sich eine Achylie. Es besteht fast immer eine Obstipation. Auf abdominelle Beschwerden in Form von Leibschmerzen und schweren Koliken verbunden mit Erbrechen hat insbesondere BERGMANN hingewiesen. Es kann das Bild einer Gallenkolik völlig vorgegaukelt werden. Die Kenntnis dieser abdominalen Symptome ist wichtig, da sie häufig zu Fehldiagnosen und zur Laparotomie geführt haben.

Das Blutbild zeigt eine sekundäre Anämie, die hohe Grade annehmen kann (LEUCER 16 Mill. Erythrocyten). Im Ausstrich finden sich eine Eosinophilie und eine Lymphocytose. Die Senkungsgeschwindigkeit nimmt ab.

Sehr charakteristisch und diagnostisch von großer Bedeutung sind die Änderungen an *Haut Haaren Zähnen und Nägeln*. Die Haut wird dünn und atrophisch, ist im Beginn häufig etwas gedunsen, später mehr trocken und runzelig. Die Hautfarbe ist blaß und weist gelbbraunliche Pigmentationen von fleckiger Anordnung insbesondere im Gesicht, auf. Die Extremitäten sind kühl und leicht cyanotisch. Die Zähne werden in verstärktem Maße carios und fallen

spricht

Die *subjektiven Empfindungen* bestehen in erster Linie in der allgemeinen Mattigkeit und Müdigkeit. Zuweilen ist der Schlaf gestört, zuweilen besteht erhöhtes Schlafbedürfnis bis zur Schlafsucht (PRINGS). Die Abmagerung fällt mehr der *Ernährung* als der *Verdauung* zu. Die *Ernährung* besteht ein direkt *sondere gegen* Fett *Fin* *An Schmerz* *zustanden* *Klagen über* Kopfschmerzen sind sehr häufig, auch wenn kein Tumor die Ursache des Zustandes ist.

Sehr wichtig sind die *psychischen Änderungen*. Die Kranken sind stumpf und träge oder auch hypernabel. Selbstmord und gelegentlich depressive Psychosen, die sogar eine Anstaltsbehandlung erforderlich machen, kommen vor. Nach W. REICHENBERG ist auf Grund von Traumanalysen das Idealbild der „Asche“ vorherrschend. Im Vordergrund steht jedoch auch in psychischer Hinsicht eine allgemeine Atomie, ein Darniederliegen der gesamten Vitalität. Die

herrschen, daß auch der Arzt eine reine Hysterie diagnostiziert. Nicht selten wurden die Kranken aus diesem Grunde einer langwierigen psychotherapeutischen Behandlung unterzogen (BICKEL). Auch Anfälle hysterischer und epileptischer Natur kommen vor. Sie können durch eine Hypoglykämie ausgelöst werden (WILBUR und KILIAN) sind jedoch von echten epileptischen Anfällen kaum zu unterscheiden und können sogar tödlich enden (BRATTON). Die Ursache der nicht hypoglykämischen Anfälle bleibt häufig ungeklärt, zumal dann wenn wie in dem Fall von BRATTON kein Tumor sondern nur eine einfache Fibrose der Hypophyse vorliegt.

Wie bei allen hypophysären Erkrankungen wird man auch bei diesen Kranken immer eine *Röntgenaufnahme der Sella* vornehmen müssen, da nicht selten ein Tumor das Krankheitsbild auskost. Unter diesen Bedingungen kommen auch Ödemenstörungen vor. Im allgemeinen ist die Sella intakt. BONE und HORT haben Knochenbrüche zwischen den Proe ein und Verkalkungen aus denen sie auf Östenballung geschlossen gefunden. Derartige Beobachtungen sind wichtige Hinweise, man wird ihnen aber keine allzu große diagnostische Bedeutung zusprechen (s. S. 56).

c) Pathologische Anatomie und Ätiologie. Die Zerstörung der Hypophyse kann die Folge sein von Blutungen, Infarkten, Thrombosen, spezifischen und unspezifischen Entzündungsprozessen, Tumoren und Metastasen. Als Ursache der Blutungen spielen Traumen eine recht große Rolle. Sie können der Krankheitsentwicklung lange vorausgehen. Besonders interessant ist in dieser Hinsicht

ein Fall von BERBLINGER in dem 1911 eine Depressionsfraktur des linken Scheitelbeines aufgetreten war und seit 1927 Zeichen einer SIMMONDSschen Kachexie bestanden als Folge einer Blutung und reaktiver Entzündungsvorgänge in der Hypophyse. Diese bezieht BERBLINGER auf das 1911 erfolgte Trauma. Embolien sind von SIMMONDS zuerst als Ursache erkannt und später immer wieder gefunden worden.

gestellt werden kann

botischer Prozesse, in-

Beanspruchung der Hypophyse in der Gravidität kann auch eine Involution der Hypophyse ohne anatomisches Substrat zur Folge haben. Tumoren führen zur SIMMONDS Krankheit, wenn sie einen Druck auf die Hypophyse ausüben. Wie die Beobachtung von WINSTEIN lehrt, kann unter diesen Bedingungen schon eine partielle Zerstörung der Hypophyse zur Krankheitsauslösung genügen. Die Atrophie des Vorderlappens als Folge von embolischen oder thrombotischen Prozessen ist die häufigste Ursache. Sie wurde von ÉTIENNE und ROBERT unter 40 Fällen 25mal gefunden.

Die Krankheit stellt einen Unterfunktionismus des gesamten Vorderlappens dar. Die Gesamtgruppe der Vorderlappenhormone wird vermindert produziert. Ob der Hypofunktionszustand wie es insbesondere REIZ betont ganz auf den Vorderlappen beschränkt ist, scheint etwas fraglich, da die Störungen der Motilität des Magen und Darmtraktes und die Oligurie auch an solche des Hinterlappens denken lassen. Eine Unterfunktion des gesamten endokrinen Systems ist die Folge. Es ergibt sich eine pluriglanduläre Insuffizienz. Die Ursache der Kachexie ist umstritten. Im Tierversuch wird sie auch nach völliger Entfernung des Hypophysenvorderlappens meist vermist. Bei ungenügender Technik und Verletzung des Zwischenhirns hingegen wurde sie in den ersten Versuchen einer Hypophysenentfernung beobachtet. Diese Beobachtung sowie die Tatsache, daß sich häufig bei rein cerebralen Prozessen ähnliche kachektische Zustände entwickeln können (CUSHING und HOSE), deutet darauf hin, daß für die Entwicklung der Kachexie eine Störung des Zwischenhirns verantwortlich gemacht werden muß.

Trotz dieser eindeutigen pathologisch anatomischen Befunde über eine

dem Krank-

wendig

Solche Patienten bieten zwar durchaus das Bild einer Unterfunktion, insbesondere mit einem Ausfall der Genitalfunktion, doch sehen wir in keiner Hinsicht eine Kachexie. Mit diesen Beobachtungen steht in Übereinstimmung die Tatsache, daß die Zerstörungen des Hypophysenvorderlappens durch Tumoren

Diskrepanz hingewiesen haben

d) Formen. Eingangs wurde bereits erwähnt, daß wir heute den Begriff der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz sehr viel weiter fassen und in den letzten Jahren gelernt haben, daß eine ganze Reihe von Zuständen, wie sie z. B. als Mager-sucht oder alsforme fruste der SIMMONDSschen Krankheit beschrieben

wurde, mit in die große Krankheitsgruppe der Vorderlappenhinsuffizienz eingereiht werden müssen. Die anatomischen Unterlagen dieser Fälle sind meist sehr dürftig, doch wird man heute auf Grund der Erfahrungen mit anderen livrierten Formen endokriner Störungen nicht daran zweifeln, daß es Dysfunktionen endokriner Drüsen gibt, für die ein mit unseren heutigen Methoden nachweisbares anatomisches Substrat nicht vorhanden ist. Das führende Symptom, daß allen Fällen von Vorderlappenhinsuffizienz gemeinsam ist, sind der völlige Mangel an Appetit und die Abmagerung, zwei Vorgänge, die Hand in Hand gehen. Man hat davon gesprochen, daß die destruktiven Tendenzen im Organismus bei diesen Kranken die Oberhand gewinnen (WEIZÄCKER u. a.). Bei den engen Beziehungen der Vitalität zu psychischen Vorgängen ist die weitere Frage aufgetaucht, welches der primäre Vorgang in diesen Fällen ist, der Zusammenbruch der Vitalität, vielleicht als Folge einer psychischen Konflikt-

h das
p
Ich
urch
aus bejahen dürfen. Ebenso wie heute niemand an der Auslösung eines Basedows durch psychische Traumen zweifelt oder wie wir den Einfluß psychischer Erlebnisse auf die Ovarialtätigkeit zur Genüge kennen, dürfte auch eine Beziehung von T. e. l. e. t. e. H. n. h. n. e. n. a. u. f. a. b. n. o. r. m. a. l. e. n. über

inter
Vor
derlappens zugrunde liegt und zwar entweder als Erkrankung der Hypophyse selbst oder als Folge von Zerstörung der Hypophyse durch Tumoren der Nachbarschaft und 2. solche Formen, bei denen die Insuffizienz durch Rückwirkungen von seiten des endokrinen Systems, z. B. durch ovarielle Erkrankungen oder durch neurotische Prozesse, ausgelöst wird (SCHUB und MEYER).

Einige dieser Verlaufsformen verdienen wegen ihrer klinischen Besonderheiten einer ausführlicheren Erwähnung.

Die post partum Nekrose. Diese Form der Erkrankung lag der ersten Beschreibung des Krankheitsbildes durch SIMONDS zugrunde. Sie ist von RYGE besonders erwähnt worden und hat jetzt eine ausführliche Bearbeitung durch SHPEMAN erfahren. Sie entwickelt sich im Anschluß an schwere Geburten mit starkem Blutverlust und Kollaps. Dabei besteht zwischen der Schwere des Kollapses und der Häufigkeit der nekrotischen Veränderungen in der Hypophyse eine direkte Beziehung. Unter 46 Frauen, die 14—30 Stunden nach der Entbindung verstarben, fand SHPEMAN 13mal eine ischämische Nekrose der Hypophyse. In den Fällen, die überlebten, ist das erste Symptom das Ausbleiben der Lactation. Der Uterus zeigt eine auffallend rasche Rückbildung bis zur Atrophie, die sich auch auf die äußeren Genitalia erstrecken kann. Die Menstruation kehrt nicht zurück, die Labia verschwindet und die Genital wie Axillarbehaarung fällt aus. Die Kranken fühlen sich häufig und schwach und sind besonders empfindlich gegenüber Kälte. Die Magerkeit ist bei dieser Form der Erkrankung kein so häufiges Symptom, gelegentlich besteht sogar Fettsucht, eine Anorexie wird immer vermißt. Eine Erniedrigung des Grundumsatzes ist immer vorhanden ebenso eine Neigung zu hypoglykämischen Zuständen. Bei der Autopsie findet man den Hypophysenvorderlappen vollständig oder fast vollständig nekrotisch. Es besteht ein sicherer Zusammenhang zwischen der schweren zum Kollaps führenden Blutung bei der Entbindung und dem Auftreten von Thromben in den die Hypophyse versorgenden Gefäßen. Welcher Art dieser Zusammenhang

ist bleibt einstweilen noch unklar In therapeutischer Hinsicht wird bei dieser Form der Vorderlappeninsuffizienz mit der Hormonbehandlung wenig oder nichts erreicht SHEERAN sah nur eine auffallende Besserung in den wenigen

der Pubertät betrifft und dessen führendes Symptom die Verweigerung der Nahrungsaufnahme ist Nach Mitteilungen von CATEL und WISSLER sind auch vor der Pubertät im Alter von 10—14 Jahren bereits Fälle beobachtet worden Das männliche Geschlecht ist von der Erkrankung fast nie betroffen Die neurotische Ätiologie des führenden Symptoms der Nahrungsverweigerung ergibt sich eindeutig aus der fast nie fehlenden Beobachtung daß die völlige Ablehnung der Nahrungsaufnahme zum mindesten im Beginn des Krankheitsbildes erfolgt und daß die Patientinnen es verstehen sich trotzdem durch Besuch der Speisekammer (Speisekammeranektode nach ZUTT) oder auf anderem Wege Nahrung verschaffen Diese Nahrung besteht dann fast ausschließlich aus kohlenhydraten Süßigkeiten werden bevorzugt Die Kalorienzufuhr bleibt doch unterwertig denn sie vermag meistens die langsame und unaufhaltsam fortschreitende Abmagerung nicht zu verhindern Es entwickelt sich schließlich ein Bild hochgradiger Unterernährung mit all den Symptomen der oben beschriebenen SIMMONDSschen Krankheit Die Oberbauchbeschwerden in Form von kolikartigen Anfällen re Aussehen
xia nervosa
ch kann der

Zustand schließlich durchaus lebensbedrohend werden und es kann meistens infolge interkurrenter Erkrankungen der Tod erfolgen Ich verlor eine Patientin an einer Tuberkulose die völlig symptomlos verlaufen war und als Überraschung

besseren und schlechteren Zustandes mitunter sogar zu wech-
Fettsucht und Magersucht (FEUCHTINGER) ist sehr viel häufiger

Das Krankheitsbild wurde zuerst von GULL (1868 in England) und LASEQUE (1873 in Frankreich) beschrieben Seine Zuordnung zu dem Formenkreis der
die d. Frkran
Die au. land. sche
ren Abgrenzung

festgehalten und auch die neueren deutschen Verorientierungen (CATEL WISSLER und ZIESCHE) betonen wieder mehr die Abgrenzung gegenüber der hypophysären Insuffizienz

Gegen eine Zuordnung spricht zunächst die unbestrittene Tatsache daß die Ätiologie des Symptombildes eindeutig psychischer Natur ist und daß in den we-
charakteristische Veränderungen im
wobei die Frage offen bleibt wie weit
flüsse auf die Funktion zuläßt Für
plex der hypophysären Insuffizienz
g des Zustandes im vorgeschrittenen
SIMMONDSschen Krankheit angeführt wer-
B in der Literatur immer wieder Fälle
den Die Oberlappen-
beschrieben werden deren genaue Zuordnung zu einem der beiden Krankheits-
bilder kaum möglich ist Für die Berechtigung die Magersucht mit in die Krank-

heit-gruppe der Vorderlappenhinsuffizienz einzureihen, wurden auch die therapeutischen Erfolge, die mit Hypophysenpräparaten wie mit der Implantation von Vorderlappen erzielt wurden, angeführt. Doch kommt diesen Beobachtungen, so eindrucksvoll sie sind, doch wohl nur eine untergeordnete Beweiskraft zu, da das Krankheitsbild einmal zu spontanen Remissionen neigt und zum anderen, insbesondere bei der für die Patientinnen so eindrucksvollen Implantation, psychische Momente nicht auszuschließen sind. Eine tatsächliche Stütze für die Zusammengehörigkeit der Krankheitsbilder darf man in den Tierversuchen erblicken, über die MILVOS und COMBRANZ berichteten. Sie erzielten durch Unterernährung bei Ratten degenerative Veränderungen im Hypophysenvorderlappen und im endokrinen System, einen Zustand wie nach Hypophysektomie. Die Autoren sprechen direkt von „Pseudohypophysektomie“. WERNER hat gefunden, daß der Vorderlappen derartiger Ratten an gonadotropem Hormon verarmt ist. Wir lernen aus diesen Versuchen, was uns ja auch die heutige Zeit zur Genüge gelehrt hat, daß Unterernährung zu einem Zustand der pluriglandulären Insuffizienz führt (BFRTRAM). Nun ist es aber nicht möglich, das Krankheitsbild der Magersucht mit dem der chronischen Unterernährung zu identifizieren. Es gibt hier Unterschiede. Ödeme, die sonst das Bild der Unterernährung charakterisieren, werden bei der Magersucht vermißt. Ein konstitutioneller Faktor spielt, worauf besonders FEUCHTINGER hinweist, eine wesentliche Rolle. Diese konstitutionellen Eigentümlichkeiten können wir nur wieder auf das Hypophysenzwischenhirnsystem beziehen. Es ist auch eine offene Frage, die ich zusammen mit V. BERGMANN, SCHUR und MEYER durchaus zu bejahen geneigt bin, wieweit psychische Störungen Rückwirkungen auf das Hypophysenzwischenhirn ausüben. Derartige Rückwirkungen sind uns für andere endokrine Drüsen durchaus bekannt. Es sei nur hier an den Schreckbasendow oder an die verschiedenen Formen der Amenorrhoe erinnert. So glaube ich, daß man eine hypophysäre mesencephale Komponente in dem Krankheitsgeschehen der Magersucht durchaus anerkennen muß und daß nach wie vor die Einordnung der Anorexia nervosa unter dem Oberbegriff der hypophysären Insuffizienz gerechtfertigt ist. Auf der anderen Seite ist es aber ebenso notwendig, die Anorexia nervosa gegenüber der SIMONOVSSCHEN Kachexie, die eine Erkrankung mit einem besonderen pathologisch-anatomischen Befund darstellt, abzugrenzen. Diese differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen SIMONOVSSCHER Kachexie und Anorexia nervosa kann besonders im fortgeschrittenen Stadium beider Krankheiten äußerst schwierig sein. FUCILLA und LIEBER haben diesem Problem eine umfangreiche Studie gewidmet, in der sie 595 Fälle der Literatur sorgfältig verarbeitet haben. Nach dieser sehr umfangreichen und gründlichen Studie sind für SIMONOVSSCHE Kachexie charakteristisch höheres Lebensalter (20—60 Jahre) in der Vorgeschichte schwerer Partus oder Infektion, Haarverlust vorzeitiges Altern, Atrophie der Bruste. Ansprechen auf Therapie mit endokrinen Präparaten. Gemeinsam ist beiden Krankheiten Kachexie, Verlust der Sexualfunktionen, erniedrigter G.U.-Asthenie, gastrointestinale Störungen und niedriger Blutdruck. Auch Patienten mit Anorexia nervosa können sterben. Die Todesursache ist fast immer eine Tuberkulose, die sich im Zustand der extremen Unterernährung ohne allzuviel Symptome zu verurachen entwickelt. An der Hypophyse haben sich pathologisch-anatomisch keine Veränderungen gefunden.

In jedem Stadium ist ein Stillstand wie eine spontane Besserung möglich. Die

Besserung kündigt sich durch einen Stillstand in dem Körpergewicht und durch Hebung des Allgemeinbefindens an. Im allgemeinen kann als Regel gelten, daß die Prognose schlecht ist, wenn die Kachexie und die allgemeine Hinfälligkeit sehr ausgesprochen vorhanden sind. Ist die Grundkrankheit eine Lues, so läßt sie sich durch eine spezifische Behandlung weitgehend beeinflussen. Die Prognose ist dann besser als die der anderen Krankheiten. Diese sind spontan oder durch Behandlung zu heilen, wenn einmal

ein gewisser Grad der Abmagerung vorliegt, falls von einer psychischen Störung die Rede ist.

f) Diabetes mellitus

tender Abmagerung kombiniert mit genitalen Störungen, erniedrigtem Grundumsatz, körperlicher Hinfälligkeit, psychische

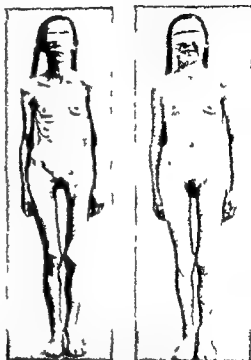
unellen Beschwerden, die psychischen Störungen oder der erniedrigte Grundumsatz so im Vordergrund stehen, daß die richtige Diagnose verkannt wird. So sind Verwechslungen mit Myxödem, abdominellen Erkrankungen, hysterischen Zuständen oder echten Psychosen durchaus möglich. Hat sich bereits ein Zustand der Kachexie entwickelt, so ist die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen Zuständen dieser Art notwendig. In diesem Krankheitsstadium sind Verwechslungen mit allen chronischen Krankheiten, die zur Kachexie führen, möglich. Die Diagnose der SIMMONDS Krankheit läßt sich in diesen Fällen nur per exclusionem stellen, indem eine sorgfältige klinische Untersuchung die anderen in Frage kommenden Ursachen ausschließt. Schwierig kann auch die Abgrenzung gegenüber der ADDISONschen Krankheit sein. Adynamie, erniedrigter Blutdruck und allgemeine Hinfälligkeit sind beiden Krankheiten eigen. Die Pigmentierungen

im allgemeinen nicht schwer sein.

g) Therapie. Die spezifische Therapie der Vorderlappeninsuffizienz ist die Hormonbehandlung bzw. die in neuerer Zeit (s. S. 114) diese Organtherapie kann durch die Gabe anderer endokriner Drüsen unterstützt werden. Nebennierenrindenextrakte in Frage, die in letzter Zeit vielfach mit bestem Erfolg Anwendung gefunden haben. Die Wirkung ist verständlich, da viele Züge in dem Krankheitsbild auf die Insuffizienz der Rinde hinweisen. Außer dem kommt eine Behandlung mit Schilddrüsenpräparaten — evtl. auch mit Keimdrüsenhormonen — in Frage, je nachdem, wie weit eine Unterfunktion dieser Drüsen das klinische Bild beherrscht. Die Kombination von Implantationen von Corticosteron mit oraler Schilddrüsen- und Testosteronbehandlung wurde von WILLIAMS und WITTENBERGER besonders wirksam gefunden. Größte Bedeutung kommt der Ernährung zu. Bei dem starken Widerwillen gegen jede Nahrungsaufnahme muß eine jede Ernährungstherapie mit einer entsprechenden psychischen Beeinflussung kombiniert werden. Hier bedarf vor allem die Frage einer Klärung, wie weit das Krankheitsbild neurotisch bedingt bzw. mitbedingt ist. Im allgemeinen wird man sich

bezüglich der Ernährung den Wünschen der Kranken möglichst anpassen und hinsichtlich Aufmachung und Zubereitung der Kost auf all die kleinen Mittel achten die dazu angian sind, den Appetit zu fördern. SCHILLONG hat eine besonders kohlenhydratreiche Kost empfohlen, mit der er sehr gute Erfolge erzielte. Gleichzeitige Gaben von kleinen Insulindosen zur Mastkur sind vielfach empfohlen und versucht worden. Ich selbst habe mich nie von einem Einfluß

überzeugen können. Mit psychisch diätetischen Maßnahmen allein kommt man nur bei der Magersucht gelegentlich zum Ziel. Sie stellen bei den übrigen Formen nur die Grundlage dar für eine Organtherapie. Ist durch eine derartige kombinierte Behandlung einmal das Eis gebrochen, so ist es erstaunlich und erstens zu sehen, wie die Kranken innerhalb relativ kurzer Zeit in seelischer und körperlicher Beziehung aufblühen. Eine Verschiebung in Sanatoriumsbehandlung in die berge oder Seeklima kann auch versucht werden ist aber nur in den leichteren bis mittel schweren Fällen bzw. in solchen Fällen anzuraten in denen die Wendung zur Besserung bereits eingetreten ist. Alle schweren Fälle mit hochgradiger Abmagerung gehören in ärztliche evtl. auch klinische Behandlung. Zur Behandlung der Anorexia nervosa kommen nach dem oben Gesagten in erster Linie psychische Behandlungsmethoden in Frage. Häufig ist es in gleich durch Milieuwechsel eine einfache Aussprache und Unterhaltung sowie Klärung der Verhältnisse zum Ziele zu gelangen. Diese Maßnahmen werden zweckmäßig mit einer Hormontherapie kombiniert. Zwangs-ernährung hilft meistens nicht. Man hat diese mit Hilfe einer Sonde-ernährung versucht wobei sich die Andienung dieser Maßnahmen als wirksamer erwies als die Durchführung selbst. Neben Fällen die der Therapie leicht zugänglich sind trifft man immer wieder auf Patientinnen deren Behandlung auf größte Schwierigkeiten stößt. In der Unterhaltung sind sie schwer zu fassen. Sie tragen ein gleichmäßig freundliches Wesen zur Schau und doch ist es nicht möglich in irgendeinem Kontakt mit ihnen zu kommen. Sie umgeben sich mit einer Schuttschicht gleichmäßiger Freundlichkeit und Glätte die schwer zu durchdringen ist. Die Behandlung solcher hartnäckiger Fälle ist eine wirklich schwierige therapeutische Aufgabe. Gerade diese sind dann meist auch gegen die Hormontherapie wie die Hypophysenimplantation resistent. Hier kann nur eine eingehende Psychoanalyse helfen.



a b
Abb. 30a und b. 16-jähriges Mädchen mit hypophysärer Magersucht (Anorexia nervosa). a. Bei Krankheitsbeginn. b. Nach Behandlung mit Hypophysenvordrappenhormon (Urechalin) und Schilddrüsenextrakt (Ergosterin) (Hörner) (nach STRAUSS).

SCHMORL in 8 Fällen 3mal einen Diabetes insipidus. Eine Zerstörung des Hypo

Entzündungsprozesse, Gefäßerkrankungen, Tumoren oder ein Hydrocephalus können einen Diabetes insipidus auslösen. FINK fand in 107 Sektionsfällen von Diabetes insipidus in 63% Gewächse an der Hirnbasis als Ursache. Eine praktisch recht wichtige Rolle spielen noch Traumen. Auch eine einfache Commotio kann genügen. Die Prognose dieser Formen ist günstiger, die Störung meist nur vorübergehend. Die pathologisch anatomischen Befunde der genuinen Form des Krankheitsbildes sind verhältnismäßig dürftig. GALPF berichtete über einen Kernschwund des Nucleus supra opticus und eine Schrumpfung des Hypophysen hinterlappens.

terbrechung der Nervenbahn muß vollständig sein und hat dann eine Atrophie des Hinterlappens und einen Kernschwund in dem Nucleus supraopticus zur Folge. Wenn noch 15% der Kernregion erhalten bleiben, so kommt eine Störung des Wasserhaushaltes nicht zur Entwicklung. Diese Befunde haben auch Gültigkeit für den Menschen, wie neuere Beobachtungen lehren. So beschrieb DANDY einen Fall bei dem der Hypophysenstiel durchschnitten worden war, ein Eingriff, der einen dauernden Diabetes insipidus zur Folge hatte. Einen ähnlichen Fall bei dem es aber nicht zum Diabetes insipidus kam, beschrieben RASMUSSEN und GARDENER. Die Sektion zeigte später, daß der Stiel nicht vollständig durchtrennt war und daß über 15% des Kerngebietes des Nucleus supraopticus erhalten waren. Diese Befunde stehen also in voller Übereinstimmung mit den Tierversuchen. Auf die Beobachtung von v. HANN, daß Teile

Primäre ist. LICHTWITZ vertritt den Standpunkt, daß die primäre isolierte Störung der Konzentrationsfähigkeit der Nieren für Kochsalz vorliegt. I. BAUER unterscheidet je nachdem, welches der 3 Symptome das primäre ist, 3 verschiedene Formen. VEIL sieht das Wesen der Störung in dem geänderten Wasserbindungsvermögen des Gewebes und unterscheidet eine hyper- und hypochloramische bzw. hydrolabile und hydrostabile Form. Doch ist diese Einteilung von VEIL von der überwiegenden Mehrzahl der Autoren nicht anerkannt.

worden. E. MEYER und MEYER-BISCH unterscheiden eine leichte Form mit nur gestörter Nierentätigkeit und eine schwere, bei der auch das Wasserbindungsvermögen der Gewebe geändert ist. Nach BARRY wird durch das Adiuretin die Filtration im Tubulusapparat beeinflusst (§ 42). Nach Gabe von Tonephin erfolgt zunächst ein Anstieg des Gewichtes und nach Abklingen der Wirkung ist der Gewichtsabfall wieder das erste Symptom; dann folgt das Einsetzen der Diurese und dann der Durst. Aus diesen Ergelen schließt BARRY wohl mit Recht, daß außer dem Angriffspunkt am Tubulusapparat auch noch ein Angriffspunkt im Gewebe gelegen sein muß.

Zusammenfassend läßt sich zu diesen Einteilungsversuchen, von denen nur die wichtigsten aufgeführt wurden, sagen, daß keiner der Mannigfaltigkeit der klinischen Erscheinungen voll gerecht wird. Es ist möglich, daß in einem Teil der Fälle kausale Verknüpfungen zwischen den einzelnen Symptomen vorliegen, aber ebenso sicher ist es, daß dies nicht notwendig der Fall zu sein braucht. Polyurie, Polydipsie und Konzentrationschwäche der Nieren für Kochsalz sowie die Änderungen in der Blutzusammensetzung können unabhängig von einander als Zeichen einer Erkrankung des Hypophysenzwischenhirnsystems auftreten.

Hinterlappentrakte können in den meisten Fällen die Störung völlig kompensieren, und zwar nicht nur die Störung der Wasseraufnahme und Ausscheidung, sondern auch die des Mineralhaushaltes. Sie stellen wieder normale Verhältnisse her. Trotz des experimentell erwiesenen rein peripheren Angriffspunktes des Hormons gibt es eine Reihe von Fällen, die nicht auf die Therapie ansprechen. Die Annahme von VIL, daß die hypochlorämische Form therapieresistent ist, hat sich nicht bewährt. In erster Linie sprechen solche Fälle therapeutisch nicht an, in denen als Ursache cerebrale Prozesse mit Zerstörung der Kernregion vorliegen.

d) Verlauf und Prognose. Die Prognose ist von dem Grundleiden abhängig. Die idiopathischen Formen bleiben meist ohne wesentliche Beeinträchtigung des Trägers das ganze Leben hindurch bestehen. Die symptomatischen sind in ihrer Intensität einem Wechsel unterworfen und können spontan verschwinden.

e) Diagnose und Differentialdiagnose. Der Durstversuch ist zur Unterscheidung, ob ein echter Diabetes insipidus oder nur eine neurotische Störung vorliegt, entscheidend. Die gewohnheitsmäßige Aufnahme großer Flüssigkeitsmengen führt, wie zuerst von REICHERT, später von OEFME KLEINMANN u. a. gezeigt wurde, zu dem Bilde eines echten Diabetes insipidus. Es kann sich ein direkter Zwang zur Wasseraufnahme einstellen, der kaum zu überwinden ist. Erst im Durstversuch klären sich die Verhältnisse. Bei einer neurotischen Polydipsie führt die Wassereinschränkung zu einem Anstieg des spezifischen Gewichtes und zu kleinen Harnmengen. Beim echten Diabetes insipidus hat der Wasserentzug schwerste subjektive Störungen zur Folge, die häufig einen psychotischen Charakter annehmen, aber nach VIL, im Gegensatz zu der Meinung anderer, nie wirkliche Schuldigungen des Betroffenen auslösen. LICHTWITZ hat vorgeschlagen, diesen häufig nur mit Schwierigkeiten durchzuführenden Wasserversuch durch eine Kochsalzzufüge zu ersetzen. Tritt nunmehr ein Anstieg der Chloridkonzentration des Harns über die des Blutes ein, so spricht das gegen einen echten Diabetes insipidus. Der negative Versuchsausfall besagt hingegen nichts. Die gleichzeitige Analyse des Chloridgehaltes von Blut und Harn ist erforderlich.

CARTER und L. JORDAN empfahlen folgenden Test: 8 Stunden vor dem Versuch Flüssigkeitsentzug. Dann erhalten die Versuchspersonen während 1 Std. Wasser und zwar 20 ccm je 1 kg. 1 1/2 Stunden nach Beginn wird ein Katheter eingeführt und der Harn alle 1/2 Stunde

gesammelt. Nach zwei Entnahmen, in denen der Harn mehr als 5 ccm pro Minute betragen soll, beginnt man mit einer Infusion einer 2%igen Kochsalzlösung 0.25 ccm pro kg innerhalb von 55 Minuten. Bei Normalen bewirkt die hypertonsche Salzlösung nach kurzer Zeit durch Ausschütten des Hormons ein Absinken der Flüssigkeitsausscheidung, ebenso verhält sich der Kranke mit nervöser Polydipsie, während der Diabetes insipidus Kranke keine Einschränkung aufweist.

Die Entscheidung, ob ein idiopathischer oder symptomatischer Diabetes insipidus besteht, ist dann leicht, wenn die Störung in früher Jugend begann und eine familiäre Belastung vorliegt. Andere Formen der Polyurie, so in der Rekonvaleszenz, bei Schrumpfniere und Prostatahypertrophie lassen sich unschwer abgrenzen. Die Polyurie bei Mangel an Follikulin ist charakteristisch für die *pastica*.

Hypophysenhinterlappenextrakt oder pulver wird und muß immer die Grundlage der therapeutischen Bemühungen abgeben. Außer dieser Therapie kommt der Versuch in Frage, die Flüssigkeitsmengen zu beschränken, da echte und nervöse Polydipsie sich häufig kombiniert finden. Einige Kranke — und zwar nach VEIL insbesondere die hydrolabilen — sprechen gut auf die von TALQUIST eingeführte salzarme Kost an. Von weiteren therapeutischen Versuchen sei die gelegentlich gute Wirkung des Salyrgans erwähnt (J. BAUER und B. ASCHNER). Eine unspezifische Fiebertherapie ist auf Grund der günstigen Wirkung von Jodpräparaten, die bei Diabetes insipidus eine vorübergehende Verringerung der Harnmenge bewirken, zu empfehlen. Die Einführung in 17 von 18 Fällen durch Insulin LUKANT behandelte Männer erfolgreich mit Keimdrüsenpräparaten. TROISIER und DUBOIS erzielten bei einer Frau, deren Diabetes insipidus in der Gravidität verschwand, durch 4500 MF Follikulin pro Tag ein Absinken der Harnmenge von 11 auf 2½ Liter. Erwähnt seien auch noch die günstigen Wirkungen, die SCHERF mit Pyramidon erhielt. Bei linscher Genese ist eine spezifische Therapie meist von Erfolg begleitet. Bei einem symptomatischen Diabetes insipidus kommen Röntgenbestrahlung oder operative Entfernung des Tumors in Frage. Sehr eindrucksvoll ist die Beobachtung von BELLOTTI und MAZZINI, die durch Punktion einer intrasellären Cyste einen Diabetes insipidus heilen konnten.

Die habituelle Oligurie, MÈHES und MOLITOR fanden als Folge der Zerstörung der medialen Teile des Hypothalamus eine Oligurie. Auch LESCHKE stimmt mit diesen Befunden überein. RICHTER beobachtete in seinen bereits oben erwähnten Versuchen an Ratten eine Oligurie mit hohem spezifischem Gewicht, wenn der Hinter wie Vorderlappen partiell entfernt worden waren.

Klinisch ist die Oligurie bei hypophysären Krankheiten bei weitem seltener und wohl auch weniger beachtet worden als die Polyurie. Die kleinen Harnmengen gehen mit hohen spezifischen Gewichten und geringer Flüssigkeitsaufnahme einher. Auch hier kennen wir sog. idiopathische Formen und Formen, die als Begleitsymptom hypophysärer Erkrankungen auftreten. Bei Durchsicht der klinischen Literatur zur Frage der primären Oligurie (R. SCHMIDT, J. BAUER), wie sie kürzlich von H. CURSCHMANN zusammengestellt wurde, ergibt sich, daß die Genese dieses Zustandes sicher nicht einheitlich ist. Am häufigsten findet sich Oligurie bei der SIMONDSschen Krankheit, bei der sie als Ausdruck des Darniederliegens der gesamten Stoffwechselorgane gewertet wird. Auch bei Tumoren des Zwischenhirnsystems ist sie beobachtet worden. In dem Fall von JUNGMAN bestand gleichzeitig eine schwere Störung des gesamten Wasser- und Kochsalzhaushaltes, die sich in Ödemen und stark erniedrigtem Eiweiß und Kochsalzgehalt des Blutes äußerte. GRASSHEIM fand

in seinem Fall, daß der Liquor des Kranken im Tierversuch eine stark diuretische Wirkung ausübte. Diese Beobachtung wurde dafür sprechen, daß neben der Zerstörung nervöser Zentren auch eine hormonale Überproduktion die Ursache darstellen kann.

Die Syktarie. R. Schmitt und Lichtwitz haben darauf hingewiesen, daß man bei manchen Hypophysen Erkrankungen ein Nykturie beobachten kann. Das normale Verhältnis von Tag zur Nachturmenge ist nicht nur die Folge der mangelnden Flüssigkeitszufuhr in der Nacht, sondern ein rhythmisches Geschehen, das den übrigen tagperiodischen Abläufen vieler Lebensvorgänge an die Seite gestellt werden muß (A. Jorres). Die Steuerung dieser Rhythmen erfolgt in der Hypophyse und auch die Hormonproduktion der Hypophyse spielt ursächlich eine Rolle. Hier kommt in erster Linie das Melanophorenhormon in Frage, das in seiner Bildung eine deutliche Abhängigkeit von Tag und Nachtwechsel aufweist. Es ist wahrscheinlich, wenn Erkrankungen in dem Hypophysen für das Adrenalin bracht. So ist es verständlich, daß eine ähnliche Abhängigkeit auch zwischen dem Hypophysen und dem Wasserhaushalt des Körpers besteht. Bei Tumoren der Hypophyse und bei Diabetes insipidus.

E. Therapie mit Hypophysenhormonen.

I. Therapie mit Vorderlappenhormonen.

a) Allgemeine Richtlinien.

1. Normenbehandlung mit Vorderlappenpräparaten.

Die Hypophysenpräparate des Handels stellen Gesamtextrakte aus dem Vorderlappen dar, die den gesamten Hormonkomplex in mehr oder weniger vollständiger Form enthalten. Von der großen Zahl der Vorderlappenhormone stehen uns zu therapeutischen Zwecken das gonadotrope in der Form in der es im Schwangerserum und Stutenserum vorkommt — letzteres ist der scheinlich mit dem der Hypophyse identisch, ersteres nicht —, das thyreotrope und das lactotrope (Prolactin) Hormon isoliert —, das thyreotrope fraglich ob es überhaupt einen Sinn hat, eine Fraktionierung der Gesamtextrakte der Hypophyse in ihre einzelnen Komponenten vorzunehmen. Es ist jedoch kennen klinisch keine hypophysäre Erkrankung die nur auf den Ausfall bzw. auf die Mehrproduktion eines einzigen der verschiedenen Hormone hinweist. Wir sehen immer Störungen, die auf den Ausfall oder die Überproduktion eines ganzen Hormonkomplexes bezogen werden können. Häufig ist auch die + Funktion eines Hormons mit der — Funktion anderer verknüpft. So stellt die Akromegalie eine + Funktion dar in bezug auf das Wachstumshormon das thyreotrope Hormon und die den Kohlenhydratstoffwechsel regulierenden Hormone und eine — Funktion in bezug auf die gonadotropen Wirkstoffe. Bei der Stenose der Krankheit scheint der gesamte Hormonkomplex vermindert gebildet zu werden. Da es bei der Mannigfaltigkeit der klinischen Bilder im Einzelfall schwer zu entscheiden ist welcher Hormonkomplex fehlt, ist es sicher für die Mehrzahl der Fälle das beste, den Gesamtkomplex, wie er in den einzelnen Präparaten zur Verfügung steht, zu verabfolgen, zumal nachteilige Folgen durch die Zufuhr der Vorderlappenhormone in den Mengen, wie sie uns in den Präparaten zur Verfügung stehen, nie beobachtet worden sind.

Andererseits gibt es aber Gesichtspunkte die eine Aufspaltung des Hormonkomplexes aus therapeutischen Gründen erwünscht erscheinen lassen. Zunächst ist es möglich, daß die einzelnen in dem Gesamtextrakt vorhandenen Hormone sich gegenseitig beeinflussen. Für die gonadotropen und das Wachstumshormon ist dies sicher. Die gonadotropen Hormone hemmen die Wirkungen des Wachstumshormons. Es gibt weiter eine Reihe von Störungen, zu deren wirksamer

gesammelt. Nach zwei Entnahmen in denen der Harn mehr als 5 ccm pro Minute betragen soll beginnt man mit einer Infusion einer 2%igen Kochsalzlösung 0.25 ccm pro kg innerhalb von 25 Minuten. Bei Normalen bewirkt die hypertonsche Salzlösung nach kurzer Zeit durch Ausschütten des Hormons ein Absinken der Flüssigkeitsausscheidung ebenso verhält sich der Kranke mit nervöser Polydipnie während der Diabetes insipidus. Kranke keine Einschränkung aufweist.

Die Entscheidung ob ein idiopathischer oder symptomatischer Diabetes insipidus besteht ist dann leicht wenn die Störung in früher Jugend begann und eine familiäre Belastung vorliegt. Andere Formen der Polyurie so in der Rekonvaleszenz bei Schrumpfnieren und Prostatahypertrophie lassen sich unschwer abgrenzen. Die Polyurien bei Migräne Epilepsie oder auch die Urina spastica sind kurzdauernde Ereignisse die kaum zu Verwechslungen Anlaß geben.

1) Therapie (Hormontherapie S. 124). Die Hormontherapie mit Hypophysenhinterlappenextrakt oder pulver wird und muß immer die Grundlage der therapeutischen Bemühungen abgeben. Außer dieser Therapie kommt der Versuch in Frage die Flüssigkeitsmengen zu beschränken da echte und nervöse Polydipnie sich häufig kombiniert finden. Einige Kranke — und zwar nach VEIL insbesondere die hydrolabilen — sprechen gut auf die von TALQUIST (J. BAUER und B. ASCHNER) berichtete Wirkung von

Infektionskrankheiten wiederholt mit Erfolg durchgeführt worden. An weiteren Hormonen wurden Insulin und die Sexualhormone angewandt insbesondere dann berichtete VILLA über eine günstige Behandlung. LIKINT behandelte Männer erfolgreich und DUBOIS erzielte bei einer Gravidität verschwand, durch 4500 ME Iarnmenge von 8 auf $2\frac{1}{2}$ Liter. Erwähnt werden die SCHERF mit Pyramidon erhielt

Bei tuberculärer Genese ist eine spezifische Therapie meist von Erfolg begleitet. Bei einem symptomatischen Diabetes insipidus kommen Röntgenbestrahlung oder operative Entfernung des Tumors in Frage. Sehr eindrucksvoll ist die Beobachtung von BELLOMI und MAZZINI die durch Punktion einer intrasellären Cyste einen Diabetes insipidus heilen konnten.

Die habituelle Oligurie MELLES und MOLITOR fanden als Folge der Zerstörung der medialen Teile des Hypothalamus eine Oligurie. Auch LESCHKE stimmt mit diesen Befunden überein. RICHTER beobachtete in seinen bereits oben erwähnten Versuchen an Ratten eine Oligurie mit hohem spezifischem Gewicht wenn der Hinter wie Vorderlappen partiell entfernt worden waren.

Klinisch ist die Oligurie bei hypophysären Krankheiten bei weitem seltener und wohl auch weniger beachtet worden als die Polyurie. Die kleinen Harnmengen gehen mit hohen spezifischen Gewichten und geringer Flüssigkeitsaufnahme einher. Auch hier kennen wir verschiedene Formen die als Begleitsymptom hypophysärer Krankheiten auftreten. Durch die scheinbar widersprüchlichen Angaben in der klinischen Literatur zur Frage der Oligurie (H. MIDT I. BAUER) wie sie kürzlich von H. CURSCHMANN zusammengestellt wurde ergibt sich daß die Genese dieses Zustandes sicher nicht einheitlich ist. Am häufigsten findet sich Oligurie bei der SIMONSSCHEN Krankheit bei der sie als Ausdruck des Darniederliegens der gesamten Stoffwechselvorgänge gewertet wird. Auch bei Tumoren des Zwischenhirnsystems ist sie beobachtet worden. In dem Fall von JUNGMAN bestand gleichzeitig eine schwere Störung des gesamten Wasser- und Kochsalzhaushaltes die sich in Ödemen und stark erniedrigtem Eiweiß- und Kochsalzgehalt des Blutes äußerte. GRASSHEIM fand

in seinem Fall, daß der Liquor des Kranken im Tierversuch eine stark diurese hemmende Wirkung auslöste. Diese Beobachtung würde dafür sprechen, daß neben der Zerstörung nervöser Zentren auch eine hormonale Überproduktion die Ursache darstellen kann.

E. Therapie mit Hypophysenhormonen.

I. Therapie mit Vorderlappenhormonen.

a) Allgemeine Richtlinien.

1. Hormonbehandlung mit Vorderlappenpräparaten.

Die Hypophysenpräparate des Handels stellen Gesamtextrakte aus dem Vorderlappen dar, die den gesamten Hormonkomplex in mehr oder weniger vollständiger Form enthalten. Von der großen Zahl der Vorderlappenhormone stehen uns zu therapeutischen Zwecken das gonadotrope in der Form, in der es im Schwangerenurin und Stuten Serum vorkommt — letzteres ist wahrscheinlich thyreotrop und Es ist jedoch der Gesamtextrakte der Hypophyse in ihre einzelnen Komponenten vorzunehmen. Wir kennen klinisch keine hypophysäre Erkrankung, die nur auf den Ausfall bzw. auf die Mehrproduktion eines einzigen der verschiedenen Hormone hinweist. Wir sehen immer Störungen, die auf den Ausfall oder die Überproduktion eines ganzen Hormonkomplexes hindeuten können.

Wird bei einer Krankheit scheint der gesamte Hormonkomplex vermindert gebildet zu werden. Da es bei der Mannigfaltigkeit der klinischen Bilder im Einzelfall schwer zu entscheiden ist, welcher Hormonkomplex fehlt, ist es sicher für die Mehrzahl der Fälle das beste, den Gesamtkomplex, wie er in den einzelnen Präparaten vorliegt, therapeutisch zu verabfolgen, zumal nachteilige Folgen durch die Zufuhr der Vorderlappenhormone in den Mengen, wie sie uns in den Präparaten zur Verfügung stehen, nie beobachtet worden sind.

Andererseits gibt es aber Gesichtspunkte, die eine Aufspaltung des Hormonkomplexes aus therapeutischen Gründen erwünscht erscheinen lassen. Zunächst ist es möglich, daß die einzelnen in dem Gesamtextrakt vorliegenden Hormone sich gegenseitig beeinflussen. Für das gonadotrope und das Wachstumshormon ist dies sicher. Die gonadotropen Hormone hemmen die Wirkungen des Wachstumshormons. Es gibt weiter eine Reihe von Störungen, zu deren wirksamer

in seinem Fall daß der Liquor des Kranken im Tierversuch eine stark diuresehemmende Wirkung ausübte. Diese Beobachtung würde dafür sprechen, daß neben der Zerstörung nervöser Zentren auch eine hormonale Überproduktion die Ursache darstellen kann.

Die Akyrtie. R. Scoway und Lacourwert haben darauf hingewiesen, daß man bei manchen hypophysären Erkrankungen eine Akyrtie beobachten kann. Das normale Verhältnis von Tag zur Nachtmenge ist nicht nur die Folge der mangelnden Flüssigkeitszufuhr in der Nacht, sondern ein rhythmischer Geschehen, das die übrigen tagesperiodischen Abläufe vieler Lebensvorgänge an die Seite gestellt werden muß (J. Jones). Die Steuerung dieser Rhythmen erfolgt in dem Hypophysenzwischenhirn, dem auch die Hormonproduktion der Hypophyse spärlich unterstellt wird. Hier kommt in ersten Linie das Melanophorin in Frage, das in seiner Wirkung eine deutliche Abhängigkeit von Tag und Nachtwechsel aufweist. Es ist wahrscheinlich, daß eine ähnliche Abhängigkeit auch für das Adrenalin besteht. Es ist verständlich, daß diese ähnlichen Abhängigkeit auch bei Störungen des Rhythmusgeschehens in dem Hypophysenzwischenhirn beobachtet werden kann. Man merke! bei Sarkomachischer Kachexie, bei Tumoren der Hypophyse und bei Diabetes insipidus.

E. Therapie mit Hypophysenhormonen.

I. Therapie mit Vorderlappenhormonen.

a) Allgemeine Richtlinien

1. Hormonbehandlung mit Vorderlappenpräparaten.

Die Hypophysenpräparate des Handels stellen Gesamtextrakte aus dem Vorderlappen dar, die den gesamten Hormonkomplex in mehr oder weniger vollständiger Form enthalten. Von der großen Zahl der Vorderlappenhormone stehen uns in therapeutischen Zwecken nur Stütten- und gonadotrope Hormone es im Schwangerenstadium und Stütten- und gonadotrope Hormone scheinlich mit dem der Hypophyse identisch oder etwas nicht — letzteres ist fraglich, ob es überhaupt einen Sinn hat eine Fraktionierung der Gesamtextrakte der Hypophyse in ihre einzelnen Komponenten vorzunehmen. Es ist jedoch kennen klinisch keine hypophysäre Erkrankung, die nur auf den Ausfall bzw. auf die Mehrproduktion eines einzigen der verschiedenen Hormone hinweist. Wir sehen immer Störungen der auf den Ausfall oder die Überproduktion eines ganzen Hormonkomplexes hindeuten werden können. Häufig ist auch die +Funktion eines Hormons + Funktion anderer verknüpft. So stellt die Akromegalie eine + Funktion in Bezug auf das Wachstumshormon, das thyreotrop tropes Hormon und die den Knochensystemstoffwechsel regulierenden Hormone und eine — Funktion in Bezug auf die gonadotropen Wirkstoffe. Es der Störungen Krankheiten scheint der gesamte Hormonkomplex vermindert zu werden. Da es bei den Krankheiten, die den Gesamtkomplex fehlt, ist es sicher für die Mehrzahl der Fälle die beste, den Gesamtkomplex zu verabfolgen. Die Zufuhr der Vorderlappenhormone in den Mengen, wie sie uns in den Präparaten vorliegt, therapeutisch zu verabfolgen, wird nachteilige Folgen durch die Anbereitschaft aber beobachtet worden sind. In einzelnen Fällen, die eine Aufspaltung des Hormonkomplexes in einzelne Hormone in dem Gesamtextrakt vorliegenden Hormone ist es möglich, die einzelnen Hormone für das gonadotrope und die Wachstumshormone sich gegen eine Beeinträchtigung der gonadotropen Hormone hemmen die Wirkungen des Wachstumshormons nicht weiter eine Reihe von Störungen zu deren wirksamer

II. Therapie mit Hinterlappenhormonen.

Die Therapie mit Vorderlappenhormonen steht wie in dem ersten Teil aus-
geführt ganz in der Entwicklung. Für die Therapie mit Hinterlappenhormonen
liegen die Verhältnisse anders. Seit einer Reihe von Jahren existieren vollwertige
nach Einheiten deklinierte Präparate und die Indikationsstellungen und Er-
fahrungen mit ihrer Anwendung umgreifen bereits ein fast abgeschlossenes und
weitgehend gesichertes Gebiet.

Der Hinterlappen enthält eine Mehrzahl von Stoffen (s. S. 40ff.) die in zwei Fraktionen,
α und β Hypophamin, chemisch getrennt worden sind. Die therapeutisch wichtigsten
Anteile sind das uteruswirksame Oxytocin, das blutdrucksteigernde Vasopressin und das
antidiuretisch wirksame Aduretin. Außerdem enthalten die Hinterlappenextrakte noch
eine Reihe von weiteren pharmakologischen Wirkungen von denen noch nicht sicher fest-
steht an welche Komponente sie gebunden sind. Praktisch wichtig ist die Erregung der
glatten Muskulatur (Glattnhlase, Uterus und Darm) durch die Vasopressinfraktion. Außer-
dem in hohen Hinterlappenpräparaten eine geringfügige Blutzuckersteigerung aus und beheben
die Symptome des hypoglykämischen Schocks.

Die Hinterlappenpräparate stellen Gesamtextrakte aus dem Hinterlappen bzw.
Hinterlappentrockenpulver dar. Oxytocin, Pitocin und Vaso Pituitum enthalten
den uteruswirksamen Tonephin Pitressin und Vaso Pituitum den blutdruck-
und antidiuretisch wirksamen Anteil in isolierter Form. Alle Präparate werden
in 1000 I.E. Einheiten (VE) dekliniert. 1 I.E. ist diejenige Menge die in 0,5 mg
eines nach bestimmten Vorschriften hergestellten Standardpulvers vorhanden ist.
Die Auswertung geschieht am isolierten Meerschweinchenuterus nach der Methode
von TRUDELEVEN bzw. an dem blutdruck der dekapierten Katze. Nach den
Feststellungen von GLAUZACH und MOLTOR ist das Verhältnis der drei Haupt-
komponenten (Oxytocin, Vasopressin, Aduretin) in dem Drüsenmaterial ver-
schieden. Herkunft immer konstant so daß die Testierung einer dieser drei
Komponenten damit auch den Gehalt an den übrigen beiden zuverlässig angibt.
Ob diese Verhältnisse immer gewahrt sind wie GLAUZACH und MOLTOR glauben muß
allerdings etwas bezweifelt werden. Eigene Erfahrungen zeigen mir daß bei verschiedenen
Tierarten doch Schwankungen in den gegenseitigen Verhältnissen der drei Anteile vor-
kommen. Bei einer Auswertung auf blutdrucksteigerung und antidiuresis am Menschen
finden FÖLD und LEVOT ebenfalls Differenzen in dem Verhältnis dieser drei Komponenten
verschiedener Handelspräparate.

Der Gehalt an 1 I.E. in 1 ccm der Handelspräparate ist sehr verschieden
wie der Umstand muß beachtet werden. Immer wieder trifft man in der Praxis
wie in Publikationen auf Mitterlungen die sich nur auf Kubikzentimeter beziehen.
Der Arzt ist es gewohnt in 1 ccm die Dosis einer einmahligen Verabfolgung vor-
zufinden. Viele der Schädigungen die nach Hinterlappenextrakten beobachtet
worden sind beruhen nur darauf daß der Arzt nicht in 1 VE sondern nach Kubik-
zentimetern dosiert hat. Die stärksten Präparate z. B. das Pituitum der FÜRST
Parkes Davis enthalten in 1 ccm 10 VE. Die schwächsten so das Physormon
2 VE. Allein diese Gegenüberstellung zeigt welche verhängnisvollen Folgen es
haben kann wenn statt in VE die Dosierung nach Kubikzentimetern erfolgt.
Die orale Verabfolgung der Präparate kommt nicht in Frage. Die gesamten
Hinterlappenhormone sind eiweißartiger Natur und werden von den trypti-
schen Fermenten des Verdauungskanales zerstört. Die Injektionen können
subcutan intramuskular und intravenös gegeben werden. Resorptionszeit und
Eintritt der Wirkung sind entsprechend der Reihenfolge dieser Verabfolgung be-
schränkter bzw. starker. Die subcutane und intramuskuläre Verabfolgung be-
wirkt beim Menschen keine Steigerung des Blutdruckes hingegen tritt eine
deutliche Blase auf als Folge einer Capillarkontraktion. Die Gesichtszüge treten

Das Hypophysen Zwischenhirnsystem und seine Krankheiten.

Wenn trotz der günstigen Erfahrungen eine breitere Anwendung d. lactins noch nicht erfolgt ist, so liegt das an den recht unangenehmen Erscheinungen, die von der Mehrzahl der Untersucher beobachtet wurden. beschreibt WERWER lokale Reaktionen Temperatursteigerungen und anaphylaktische Zustände. Bei dieser Sachlage beansprucht die Mitteilung PREERSECKER in Übereinstimmung mit eigenen Erfahrungen besonderes Interesse, daß das Hormon rectal resorbiert wird. Dies läßt sich im Tierversuch beim Schweinechen einwandfrei nachweisen. Auch die ersten klinischen Erfahrungen mit Prolactinapfeifen hüten günstig. Ein entsprechendes Präparat ist unter dem Namen Präclactin in Deutschland in den Handel gebracht worden. Erwähnung verdient hier auch noch die Suppletionsalbe die Prolactin in Salbform enthält, obwohl die percutane Resorption des Hormons noch nicht z. Sicherheit bewiesen ist.

8 Die Hormonbehandlung anderer Störungen

Es bleibt noch übrig auf die Behandlung der mannigfachen Sexualstörungen der Unterentwicklung, Dysmenorrhoe, Amenorrhoe und cystischen Hyperplasie näher einzugehen, doch gehört diese Frage heute so sehr in das Gebiet des Gynäkologen, daß ich mich zumal mangels eigener Erfahrungen hier nicht ganz zu standig fühle. Es sei auf zusammenfassende Darstellungen wie sie in den letzten Jahren von GELLER REIDLER KAUFMAN NEULAND SIEBER und kürzlich von BUTTNER gegeben worden sind, hingewiesen. Auch bei dieser Indikation scheinen nach den Berichten von WESTERLUND und RYDBERG die aus dem Harz und Serum trachtiger Stuten gewonnenen Präparate (Antex) in Kombination mit solchen aus dem Schwanenharn (Physex) sehr viel wirksamer zu sein als alle bisher verabfolgten Hypophysenpräparate. In der Behandlung männlicher Sexualstörungen ist gelegentlich über gute Erfolge berichtet worden z. B. bei gleichzeitiger Kombination mit den männlichen Sexualhormonen (FABER HAYSEN RITTER u. a.). Von den Schwangerenharpräparaten erwarten man da sie nur eine beschränkte Wirkung auf die Keimdrüsen des Menschen haben, einen Erfolg nur bei bestimmten Zuständen erwarten können (FABER HAYSEN). kationen für die Schwangerenharpräparate lassen sich heute die Menorrhagie insbesondere als Folge der Follikelpersistenz und wie bereits erwähnt der Kryptorchismus bezeichnen. In Fällen von Hypofunktion der Keimdrüsen sind die therapeutischen Erfolge unsicher und die Behandlung hat vielfach versagt. Das gonadotrope Hormon aus dem Vorderlappen verspricht hier mehr Erfolg.

Abgesehen von den aufgeführten Hauptindikationen der Hypophysenvorderlappenhormone gibt es noch eine große Zahl von Einzelbeobachtungen, die zeigen, daß die Präparate sich auch in anderer Hinsicht als nützlich erweisen. Es sei hier hingewiesen auf die Beobachtungen von CUSCIVAN der eine funktionelle Oligarie und eine echte Magenatonie die von BEVER der endokrine Gelenkerkrankungen oder die von BEVOTSOV der die Alopezie erfolgreich mit Hypophysenvorderlappen behandelte.

Die Therapie mit Vorderlappenpräparaten kann bei richtiger Indikation richtiger Dosierung und Verabfolgungsform sehr schöne Erfolge zeitigen. Wir sind aber noch keineswegs am Ziel, es läßt sich auf diesem Gebiete noch sehr viel mehr erreichen. Zwei Gründe sind es, die hier hindernd im Wege stehen: an deren Beseitigung wir arbeiten müssen, die unzulänglichen Kenntnisse des Arztes über die Hormone und Hormonwirkungen und die noch in vieler Hinsicht unzureichenden Präparate.

II. Therapie mit Hinterlappenhormonen.

a) Allgemeine Richtlinien.

Die Therapie mit Vorderlappenhormonen steht wie in dem ersten Teil ausgeführt, ganz in der Entwicklung. Für die Therapie mit Hinterlappenhormonen liegen die Verhältnisse anders. Seit einer Reihe von Jahren existieren vollwertige, auch Einheiten deklinierte Präparate und die Indikationsstellungen und Erfahrungen mit ihrer Anwendung umgreifen bereits ein fest abgeschlossenes und weitgehend gesichertes Gebiet.

Der Hinterlappen enthält eine Mehrzahl von Stoffen (s. S. 40ff.) die in zwei Fraktionen α und β Hypophysin chemisch getrennt worden sind. Die therapeutisch wichtigsten Antidiuretika wirksamen Oxytocin und Vasopressin und das antidiuretisch wirksame Aduretin. Außerdem enthalten die Hinterlappentrakte noch eine Reihe von weiteren pharmakologischen Wirkungen von denen noch nicht sicher steht, ob sie an welche Komponente an gebunden sind. Praktisch wichtig ist die Erregung der glatten Muskulatur (Gallenblase, Ureter und Darm) durch die Vasopressinfraktion. Außerdem kann Hinterlappenpräparate eine geringfügige Blutzuckersteigerung aus und beheben die Symptome des hypoglykämischen Schocks.

Die Handelspräparate stellen Gesamtextrakte aus dem Hinterlappen bzw. Hinterlappentrockenpulver dar. Oxytocin, Pitocin und Vaso Pituitum enthalten den uterusrückenden Tonephylus Pitressin und Vaso Pituitum den blutdruck- und antidiuretisch wirksamen Anteil in isolierter Form. Alle Präparate werden in vorgelegten Einheiten (VE) deklarieren. Die Auswertung erfolgt nach bestimmten Vorschriften. Die Menge der in 0,5 mg eines nach bestimmten Vorschriften hergestellten Standardpulvers vorhanden ist von TREYDELBERG bzw. an dem Blutdruck der dekapierten Katze. Nach den Feststellungen von GLAVACH und VOLZ ist das Verhältnis der drei Hauptkomponenten (Oxytocin, Vasopressin, Aduretin) in dem Drogenmaterial verschieden. Der Ursprung der drei Komponenten ist unterschiedlich. Der Ursprung der drei Komponenten ist unterschiedlich. Der Ursprung der drei Komponenten ist unterschiedlich.

Ob diese Verhältnisse immer konstant so daß die Testierung einer dieser drei Komponenten damit auch den Gehalt an den übrigen beiden zuverlässig angibt, ist allerdings etwas zweifelhaft. Eigene Erfahrungen zeigen mir, daß bei verschiedenen Tierarten doch Schwankungen in den gegenseitigen Verhältnissen der drei Anteile vor kommen. Bei einer Auswertung auf Blutzuckersteigerung und Antidiuresis am Menschen (Lund, Földi und LEVITZ) ebenfalls Differenzen in dem Verhältnis dieser drei Komponenten verschiedener Handelspräparate.

Der Gehalt an VE in 1 cm der Handelspräparate ist sehr verschieden. Dieser Umstand muß beachtet werden. Immer wieder trifft man in der Praxis wie in Publikationen auf Mitteilungen die sich nur auf Kubikzentimeter beziehen. Der Arzt ist es gewohnt in 1 cm des Drogen einer einmahligen Verabfolgung vorzufinden. Viele der Schädigungen die nach Hinterlappentrakten beobachtet worden sind beruhen nur darauf daß der Arzt nicht in VE sondern nach Kubikzentimetern dosiert hat. Die stärksten Präparate z. B. das Pituitum der Firma Parke-Davis enthalten in 1 cm 10 VE, die schwächsten so das Physormon 2 VE. Allein diese Gegenüberstellung zeigt welche verhängnisvollen Folgen es haben kann wenn statt in VE die Dosierung nach Kubikzentimetern erfolgt. Die orale Verabfolgung der Präparate kommt nicht in Frage. Die gesamten Hinterlappenhormone sind eiweißartiger Natur und werden von den tryptischen Fermenten des Verdauungskanales zerstört. Die Injektionen können subcutan intramuskulär und intravenös gegeben werden. Resorptionzeit und Eintritt der Wirkung sind entsprechend der Reihenfolge dieser Verabfolgung be- schneller bzw. stärker. Die subcutane und intramuskuläre Verabfolgung bewirkt beim Menschen keine Steigerung des Blutdruckes. Infolge tritt eine deutliche Blässe auf als Folge einer Capillarkontraktion. Die Gesichtszüge treten

Das Hypophysen Zwischenhirnsystem und seine Krankheiten

wie Hinterlappenhormonen und der Nachweis des Melanophorenhormons in dem Harn von Migrane kranken, sind die wichtigsten Stützen dieser Auffassung. Sie geben wohl gewisse Hinweise in dieser Richtung, doch sind sie andererseits durchaus nicht so beschaffen, daß man bereits heute von einem hinreichenden Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung sprechen kann.

II. Die Beziehungen der Hypophyse zur Niere und ihren Krankheiten.

Es gibt eine ganze Reihe von Beobachtungen, die dafür angeführt werden können, daß auch die Krankheiten der Niere Symptome zeigen, die für eine Beteiligung des Hypophysenzwischenhirnsystems sprechen.

Albuminurie, Hamaturie Ödeme und Hochdruck können auch bei Erkrankungen des Hypophysenzwischenhirnsystems ohne nachweisbare Nierenschädigung vorkommen. JUNGMAN beschrieb einen Fall mit Ödemen, Störung des Wasserhaushaltes und der Kochsalzausscheidung als Folge einer Zwischenhirnerkrankung bei intakten Nieren. FR. MILLER beobachtete eine Nephrose mit allen klassischen Symptomen bei einer Erkrankung des Hypophysenvorderlappens. MARX schilderte eine Beobachtung von WILBUR, in der bei einem Hypophysentumor Symptome einer Nephrose bestanden. Nach einer Punktion in der Annahme, daß eine Cyste vorlag, erfolgte der Tod in der Uramie. Die Obduktion ergab ein Adenocarcinom der Hypophyse. Diese wenigen Beispiele mögen genügen zu zeigen, daß schwere Nierenfunktionsstörungen mit einem Symptomenbild wie wir es sonst nur bei Nierenerkrankungen kennen, bei Krankheiten des Hypophysenzwischenhirnsystems vorkommen können.

Zuerst erweckte das Krankheitsbild der Schwangerschaftsnier und der Eklampsie den Verdacht, daß ein Hyperaktivitätszustand des Hinterlappens hier ursächlich beteiligt sein könnte (HOFBAUER, ROSSENBECK, KUSTER, FAUDET, ANSELMINO und HOFFMANN). Die gesamten mit der Gestation zusammenhängenden Vorgänge und Umstellungen im endokrinen System werden von der Hypophyse gesteuert. Die anatomisch faßbaren Veränderungen des Hypophysenvorderlappens wie die Größenzunahme und das Auftreten der sog. Schwangerschaftszellen zeigen eindeutig, welche tiefgreifende Umstellung die Gravidität in der Hypophyse zur Folge hat.

Vom klinischen Gesichtspunkt aus läßt sich die hormonale Theorie der Eklampsie gut stützen. Alle Untersucher sind sich heute darüber einig, daß bei der Eklampsie keine rein lokale Nierenerkrankung vorliegt. Zwischen normaler Gravidität und schwerster Schwangerschaftsnier bestehen fließende Übergänge. Mit Hinterlappensextrakten lassen sich im Tierversuch Blutdrucksteigerung und Diuresehemmung auslösen. Gleichzeitige Gabe von Hinterlappensextrakt und größeren Wassermengen führt zu einem Zustand der „Wasservergiftung“ und Krämpfen, die den eklampsischen nicht unähnlich sind (ROWETREE). Beim Menschen beobachteten ARNOLD und MARX unter diesen Versuchsbedingungen eigentlich eine Hamaturie. Die Narkose ist in der Lage, die Wirkungen der Hinterlappensextrakte aufzuheben bzw. die antidiuretische in eine diuretische umzukehren. Seit STROGANOFF ist die Narkose die wirksamste Therapie der Eklampsie und auch hier brodet man häufig in der Narkose die Einsetzen der Diurese. Zwischen den pharmakologischen Wirkungen von Hinterlappenzellen und den Erscheinungen bei Eklampsie sind also deutliche Parallelen zu finden.

Die gewichtigste experimentelle Stütze stellen die Befunde von ANAGLIERO und HORSZART dar, die im Blutalkalitätsstoffs nachweisen, dass beim Aneurysma subcutis verabsorbt blutdrucksteigernde und antidiuretisch wirkende und in ihrem chronischen Verhalten mit den Hinterlappenhormonen übereinstimmend sind. In dem Blut Aneurysma verhalten sich die Hinterlappenhormone aber anders. In dem Blut Aneurysma verhalten sich die Hinterlappenhormone aber anders. In dem Blut Aneurysma verhalten sich die Hinterlappenhormone aber anders.

Die Frage ob die Hypophyse eine hypophysäre Erkrankung ist, kann noch nicht entschieden werden. Vom klinischen Gesichtspunkt anspricht vieles dafür, dass die experimentellen Befunde sind noch unzureichend.

Neue Gesichtspunkte erhellten die Beziehungen der Hypophyse zu verschiedenen Systemen der Aorta. Die Rolle der hypophysären Zellen der Hypophyse in der Genese dieses Krankheitsbildes ist unklar. Die primäre Bedeutung des Hypophysenhormons in der Genese dieses Krankheitsbildes ist unklar. Die primäre Bedeutung des Hypophysenhormons in der Genese dieses Krankheitsbildes ist unklar.

daß die klinisch so wirksame Lumbalpunktion nicht nur wie bisher angenommen durch Druckentlastung sondern auch durch Beseitigung der Hinterlappen hormone günstig wirkt

Störung da sie vor Auftreten der Nierensymptome nachweisbar sind Da viele Konstanten des Blutplasmas zentral gesteuert werden bzw Änderungen dieser Konstanten Reizwirkungen auf die Zentren ausüben ist es sehr wahrscheinlich daß auch die sich primär bei der Nephrose entwickelnde Störung in dem Blut eiweißbild mit zentralen Störungen im Zusammenhang steht Auf die Fälle von FR V MÜLLER und WILBUR die das ausgeprägte Bild einer Nephrose bei Erkrankungen der Hypophyse aufwie sen sei in diesem Zusammenhang noch einmal hingewiesen

III. Die Beziehungen der Hypophyse zum Intestinaltrakt und zur Ulcuskrankheit.

Die SIMONOVITSCH'sche Krankheit geht vielfach mit erheblichen akut auftretenden abdominellen Beschwerden einher die häufig zu Verwechslungen mit Gallen koliken Appendicitiden usw geführt haben In anderen Fällen der Vorder lappeninsuffizienz ist eine Magenatonie ein häufiges Symptom In experimen teller Hinsicht sind die Verhältnisse noch reichlich unklar Wir kennen wohl die pharmakologischen Wirkungen der Hinterlappenextrakte auf Tonus und Peristaltik der glatten Muskulatur des Darmes doch wissen wir nichts darüber welche physiologische Aufgabe diese Hormone für die normale Peristaltik des Darmtractus haben Auch die sekretorische Funktion des Magens wird durch Vorderlappen und Hinterlappen zienz ist eine Achylie die Regel Magensekretion und zwar sowoh

Besonders interessant und
Durch sehr große Dosen
en schwere entzündliche
im Magen zu erzielen
ch den Vasopressinanteil

Dieser zunächst rein pharmakologisch interessante Versuch erhält jedoch eine etwas andere Bedeutung durch die klinischen Beobachtungen von CUSHING CUSHING hat als erster darauf hingewiesen daß bei Hirntumoren sowie bei Mittelhirnblutungen gelegentlich Perforationen akut entstandener Magenculera zur Beobachtung kommen Diese Befunde sind in der letzten Zeit von den ver schiedensten Autoren bestätigt worden Durch intraventrikuläre Injektion von Hinterlappenextrakten sah CUSHING beim Menschen Zunahme der Magen motilität vermehrten Tonus Supersekretion und Erbrechen Die Labilität des

agus ist ein schon
Fassen wir diese
gende interessante
ormon kommt es
Dieser vermehrte

Tonus hat Supersekretion Hypermotilität und lokale Gefäßspasmen des Magens zur Folge Auf diesem Boden kann sich das Ulcus entwickeln

IV. Hypophyse und blutbildendes System.

Es gibt ein zwar nicht immer vorhandenes, aber doch so oft beobachtetes typisches Verhalten des Blutbildes bei hypophysären Erkrankungen, daß direkte oder indirekte Beziehungen der Hypophyse zur Blutbildung mit Sicherheit angenommen werden können. Dieses Blutbild ist charakterisiert durch eine leichte Anämie von sekundärem Typ, eine leichte Leukopenie mit relativer Lymphocytose und einer Vermehrung d. und Morbus Cushing sind gelegentlich Erythrocyten gefunden worden. Die Hypophysektomie am Tier stimmt mit den Lappeninsuffizienz gut überein. Anhalt der Blutbildung durch die Hypophyse lieher, daß es sich um Rückwirkungen über Nebenniere bzw. Schilddrüse handelt. Hinweise für eine gestörte Hypophysenfunktion bei Bluterkrankungen bestehen nicht.

V. Hypophyse und Haut.

Die hypophysäre von Hauterkrankungen ist

gelegentlich bei Akromegalie beobachtet worden.

Das Fell hypophysektomierter Tiere wird struppig spärlich und verliert seinen Glanz und seine Glätte. Durch Zufuhr von Vorderlappenextrakt lassen sich diese Störungen beheben. Auch der Wechsel des Haarkleides im Frühjahr und Herbst steht nach den Befunden von Bischoff mit der Hypophyse in Zusammenhang. Er bleibt

erscheint
übrigen

Eine Reihe von Hauterkrankungen sind mit einer Dysfunktion der Hypophyse in Zusammenhang gebracht worden, so die *Alopecia areata*, *Acne vulgaris* und die seltene *Hydroa vacciniformis*. Diese Zusammenhänge wurden zum Teil aus den bei diesen Erkrankungen mit Vorderlappenpräparaten bzw. solchen aus Schwangersenbarn erzielten Erfolgen abgeleitet. Diese Argumentation ist nicht be-
weisend. Auch hier können wir die durch diese Präparate erzielte Stimulation des endokrinen Systems für den Erfolg verantwortlich machen.

die Zirbel bei einem Species fast jeder Tierklasse vorkommt, und sie bei anderen gut ausgebildet ist. Bei den Säugetieren haben z. B. W. u. Dickhäuter keine Zirbel. V. Krr hat jetzt darauf hingewiesen, daß lebige und sehr fruchtbare Tiere wie Ratten und Mäuse eine sehr kleine, langlebige und weniger fruchtbare wie Vögel, dagegen eine relativ sehr früh aufweisende.

Beim Menschen ist die Zirbelkugel von wechselnder Gestalt und Größe. Die vorhandenen Variationen in der Form stehen nach BARNES

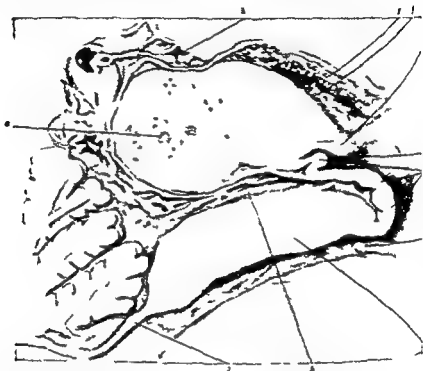


Abb. 5. T. paraffinierter Zirkel. a Zirkel mit Linsen, b ungeschliffener Teil der Linsen, c Linsen, d Linsen, e Linsen, f Linsen, g Linsen, h Linsen. (Nach Barnes)

entgegen den Befunden von ASCHNER in Geleitet oder früher durchgemachten Gratz BERNISOTT ein durch hirtliche Gewicht 0,1 g für das männliche Geschlecht. Die A mit dem Lebensalter sind unzuverlässig und Menge des vorhandenen Parenchyms der C häufig sind. Im volligen Schwund des (BERNISOTT BERNISOTT) Die von MARRI bereits mit dem 7 Lebensjahr einsetzt und unbewußt fruchtbar.

Beim Menschen findet sich die Zirbel im Gehirn. Ihre Spitze ist nach hinten und unten gerichtet.

das Protoplasma entleert
und der eine Besonderheit

Zellen zeigt sterneförmige Fortsätze mit kolbigen Enden die sich vielfach durch
flechten Mit zunehmem Alter tritt ein Pigmentgehalt auf Die Frage ob es
sich bei den Pinealzellen um sekretorisch tätige Zellen handelt ist auch heute
vom morphologischen Standpunkt aus nicht entschieden und wird sich nach der
Meinung Benda's morphologisch wohl nie entscheiden lassen

B. Physiologie.

Auch heute noch ist die Beobachtung der Pubertas praecox bei Teratomen
der Zirbeldrüse der wichtigste Hinweis auf eine eventuelle innersekretorische

nicht Ihre Befunde sind außer

daß die jungen stammen die Zirbeldrüse extirpiert und diese Ver-
suche 1928 wiederholt In beiden Versuchsreihen fand er eine Zunahme des
Gewichtes der Hoden und ein stärkeres Lammwachstum Es war eine sexuelle
Frühreife aufgetreten Die Versuche wurden auf andere Tiere (Ratten und
Mäuse) ausgedehnt führten aber zu widersprüchlichen Resultaten Nach FROEL-
ICHEN sich die Widersprüche zum Teil dadurch erklären daß es notwendig ist
die Epiphysektomie in den ersten Lebenstagen auszuführen und daß Ratten und
Mäuse im Gegensatz zu Mäusen sehr ungeeignete Versuchstiere sind Die Ver-
suche mit Implantaten oder Injektionen von Extrakten sind nicht einheitlich
ausgefallen Bei Anwendung relativ großer Extrakt Dosen sahen CALVET und
ENGEL eine Hemmung der Sexualentwicklung andere Autoren kamen zu einem
negativen Ergebnis ROWNTREE und Mitarbeiter injizierten ähnlich wie für
die Erforschung der Thymusfunktion Epiphysextrakte aufeinander folgenden
Generationen an Ratten

setzt

die

Nach

der Injektion eine Beschleunigung des Wachstums

ist

MILSON und PITISS haben Ratten einen alkalischen Epiphysextrakt fünf
Monate lang injiziert und erzielen bei diesen so bei an leichten Tieren eine starke Dif-
ferenz im Größenwachstum im Vergleich zu den Kontrollen Das Körpergewicht
und das Organengewicht besonders das der Leber hatten erheblich zugenommen

eine Bedeutung in der Behandlung der Hypersexualität zuerkennen müssen

Die Schilddrüse und ihre Krankheiten.

A. Anatomie.

Die Schilddrüse umgreift beim Menschen halbmondförmig den Kehlkopf und die oberen Abschnitte der Trachea. Es finden sich 2 Seitenlappen, die durch einen Isthmus miteinander verbunden sind. Die Seitenlappen liegen der unteren Hälfte des Schilddrüsenknorpels an und greifen seitlich bis zu den hinteren Partien des Luftröhrenknorpels über. Nach unten können sie bis dicht über das

Bezogen auf das Gewicht ist die Blutversorgung der Schilddrüse 5mal größer als die der Niere. Dieses Blut wird der Schilddrüse durch 4—5 starke Arterien zugeführt. Wir unterscheiden je 2 Arteriae thyroideae craniales und caudales. Als fünfte tritt in der Medianlinie in 10—13% der Fälle noch die Arteria thyroidea ima hinzu. Die Arteriae thyroideae craniales entspringen aus der Carotis externa, die teilen sich in 3 Äste, die Mittel- und Vorderfläche der Seitenlappen versorgen

Larynx, Pharynx und Oesophagus versorgen, so daß alle 4 Arterien unterbunden werden können, ohne daß eine ernsthafte Störung in der Blutversorgung eintritt. In der Schilddrüse selbst teilen sich die Gefäße sehr fein auf und umflechten die Follikel. Die Schilddrüsenarterien zeigen als Besonderheit eigenartige Zellpolster, die zwischen Flavicula interna und Endothellamelle gelegen sind und das Gefäßlumen einengen können. Es wird angenommen, daß diese

Die Vena ima ist im Gegensatz zu der Arterie konstant vorhanden. Die Lymphgefäße bilden ebenfalls ein dichtes Netz an der Oberfläche des Organs und laufen mit den großen Venenstämmen parallel. Die starke Blutversorgung der Schilddrüse steht nicht nur mit einer Bedeutung für die des Gehirns. Die Verha

In der *Gravidität* nimmt die Schilddrüse an Umfang und Gewicht zu. Doch ist es fraglich, ob eine Funktionssteigerung mit dieser Größenänderung verbunden ist. Auch mit der Menstruation werden häufig Schwankungen in der Größe des Organs beobachtet.

Die Änderungen in dem Funktionszustand des Organs gehen mit ganz bestimmten histologischen Veränderungen einher, so daß wir heute aus der anatomischen Struktur Rückschlüsse auf die Funktionsintensität machen können. Die Bilder der ruhenden Schilddrüse ist gekennzeichnet durch ein niedriges Epithel, das reichlich sich rotlich färbendes Kolloid und große Drüsenacini (= Abb. 39). Das Epithel oder oberflächliche Zellkern ist durch ein hohes zylindrisches Epithel durch wenig Acini (= Abb. 40). Der Übergang von einer Form in die andere vollzieht sich rasch und auch in einer nichtaktiveren Schilddrüse finden sich häufig Abschnitte, welche die Kriterien der Tätigkeit zeigen. Selbst in der hoch aktiven Schilddrüse läßt sich ebenfalls noch Kolloid nachweisen, auch wenn das histologisch nicht mehr möglich ist. Besonders charakteristisch sind die Änderungen der Golgi Apparat gut entwickelt. Der Golgi Apparat ist in allen sekretorisch tätigen Zellen gut entwickelt. Seine Lage bringt eng mit der Aktivität zusammen. Bei der ruhenden Drüse zeigt sich der Golgi Apparat als ein fein verästeltes Gebilde mit wenig Verzweigungen. Die filamentöse Form ist nicht mehr nachweisbar, dafür findet sich eine plumpe und breite Struktur. Er liegt apikal. Ob wir diese Änderungen in der Lage als veränderte Sekretionsrichtung auffassen dürfen, ist fraglich. OBERLIE glaubt, daß mehr mechanische Momente maßgebend sind.

Das histologisch nachweisbare Produkt der Schilddrüsenzellen ist das Kolloid. Es entsteht in den Zellen in Form von feinen Tropfen und wird in das Lumen der Acini abgesondert. Man glaubt, daß bei aktiven Schilddrüsen eine Resorption des Kolloids und eine Abgabe direkt in die Blutbahn stattfindet. Aber auch bei der normal tätigen Schilddrüse muß man mit einer direkten Abgabe der Zellprodukte an die umgebenden Blut- bzw. Lymphwege rechnen. Nach STODDEN PLASSMAN, dessen Befunde bereits oben geschildert wurden, ist die Resorption und Sekretion des Kolloids die Aufgabe einer besonderen Zellart, der sog. Zellen. Sie erfolgt nach Ansicht dieses Autors ganz unter dem Einfluß des parasympathischen Nervensystems. Über die funktionelle Bedeutung des Kolloids wird in dem physiologischen Teil berichtet.

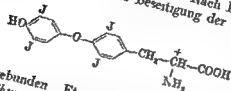
B. Physiologie.

I. Chemie des Schilddrüseninkretes.

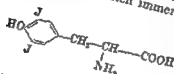
Das Hormon der Schilddrüse — das Thyroxin — ist seiner chemischen Konstitution nach bekannt (KEYDALL 1915—1918) und von HASEGAWA 1927 synthetisch dargestellt worden. Es ist ein p-Oxydijodphenylather des Dijodtyrosins von der umstehenden Formel. Das chemisch reine Thyroxin ist ein weißes, geruch- und geschmackloses Pulver. Es ist resistent gegen Hitze, Oxydationen und Reduktionen. Seine Löslichkeit ist weitgehend vom Reinheitsgrad abhängig. Das chemisch reine Thyroxin ist in Wasser und allen organischen Lösungsmitteln schlecht, in verdünnter alkoholischer Säure oder Lauge gut löslich.

Die Schilddrüse und ihre Krankheiten

Es enthält 65,3% Jod. Das synthetische Thyroxin ist racemisch. Biologisch erweist sich die l Form als doppelt so wirksam wie die racemische (Foster), 3mal wirksamer als die d Form und genau so wirksam wie Schilddrüsenpulver. Aus diesen Befunden müssen wir schließen, daß das natürlich vorkommende Thyroxin linksdrehend ist. Nach Entfernung des Jods verliert Thyroxin seine Wirksamkeit. Die Beseitigung der beiden Jodatome der OH Gruppe benachbart den Jodatomen schwächt die Wirksamkeit ab ebenso der Ersatz der Jodatome durch Brom.



Gebunden etwa 50% des Trockengewichtes. Das Thyroxin läßt sich aus allen Thyreoglobulinen isolieren. Es ist in der Thyreoglobulin dieses ist ein Pseudoglobulin an Globulin gehalt, aber einer recht konstanten Zusammensetzung in bezug auf die Aminosäuren. Auch der Gehalt der Schilddrüse an Thyreoglobulin wechselt sehr. Es wurde ein Molekulargewicht von 675000 ermittelt. Neben dem Thyroxin und Dyodityrosin enthält es auch Thyroglobulin. Das Thyroxin Anilin nimmt an, daß zwischen Thyroxin und Dyodityrosin eine aminosäureartige Verkettung besteht. Es ist wahrscheinlich daß dieser Körper von der vorstehenden chemischen Formel gewissermaßen antagonistisch Funktionen zu dem Thyroxin hat. Es fördert allerdings auch die Metamorphose der Kaul- Funktionen zu dem Thyroxin. Es ist fraglich, ob wir Dyodityrosin als gesondertes Hormon der Schilddrüse, dem eine ant- agonistische Funktion gegenüber dem Thyroxin zukommt ansprechen dürfen. Es ist auch möglich daß das Dyodityrosin nur ein normales Zwischenprodukt bei der Bildung des Thyroxins ist. Es gibt theoretisch die Möglichkeit der zur Erzielung des Thyroxins ein weiteres Hormon der Schilddrüse darstellt und doch hat ABELIN jodhaltige, thyroxinfreie Verbindungen isoliert die bei weiterer Spaltung Dyodityrosin liefern und bezogen auf den Jodgehalt, bereits in wenigen γ sich als hoch aktiv erwiesen. Damit wird die Vermutung daß das Dyodityrosin ein weiteres Hormon der Schilddrüse darstellt erheblich gestützt. Der Weg der Thyroxinbildung im Organismus ist lange Gegenstand der Diskussion gewesen. Es gibt theoretisch die Möglichkeit der Bildung des Thyroxins über das Desjodothyroxin (Thyroxin ohne Jod) oder durch die Verbindung von 2 Molekülen von Dyodityrosin unter Abspaltung einer Seitenkette. Auch Dyod und Dyodverbindungen waren nach Bockmühl gelang durch Jodierung verschiedener Eiweißkörper die Darstellung jodierten Kaseins, das Schilddrüsenwirkung zeigte und aus dem Thyroxin dargestellt werden konnte. Auch Dyod und Dyodverbindungen waren nach weisbar woraus die Autoren schließen daß der Aufbau des Thyroxins wahr- scheinlich vom Tyrosin über Mono und Dyodverbindungen erfolgt. Dieser Schluß wurde weiter gestützt durch die Feststellungen von Thyroxin in Lo- gestanden von Dyodityrosin die mehrere Tage bei 37° in natronalkalischer Lösung Dyodityrosin sehr wahrscheinlich geworden.



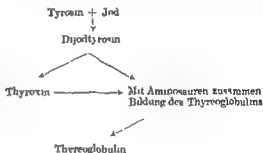
gruppe, die übrigen spezifischen Funktionen zu dem Thyroxin hat. Es fördert nur in sehr hohen Dosen. Die Stellung des Thyroxins zu dem Thyroxin gibt nachfolgendes Schema. Es ist auch möglich daß das Dyodityrosin nur ein normales Zwischenprodukt bei der Bildung des Thyroxins ist. Es gibt theoretisch die Möglichkeit der zur Erzielung des Thyroxins ein weiteres Hormon der Schilddrüse darstellt und doch hat ABELIN jodhaltige, thyroxinfreie Verbindungen isoliert die bei weiterer Spaltung Dyodityrosin liefern und bezogen auf den Jodgehalt, bereits in wenigen γ sich als hoch aktiv erwiesen. Damit wird die Vermutung daß das Dyodityrosin ein weiteres Hormon der Schilddrüse darstellt erheblich gestützt. Der Weg der Thyroxinbildung im Organismus ist lange Gegenstand der Diskussion gewesen. Es gibt theoretisch die Möglichkeit der Bildung des Thyroxins über das Desjodothyroxin (Thyroxin ohne Jod) oder durch die Verbindung von 2 Molekülen von Dyodityrosin unter Abspaltung einer Seitenkette. Auch Dyod und Dyodverbindungen waren nach Bockmühl gelang durch Jodierung verschiedener Eiweißkörper die Darstellung jodierten Kaseins, das Schilddrüsenwirkung zeigte und aus dem Thyroxin dargestellt werden konnte. Auch Dyod und Dyodverbindungen waren nach weisbar woraus die Autoren schließen daß der Aufbau des Thyroxins wahr- scheinlich vom Tyrosin über Mono und Dyodverbindungen erfolgt. Dieser Schluß wurde weiter gestützt durch die Feststellungen von Thyroxin in Lo- gestanden von Dyodityrosin die mehrere Tage bei 37° in natronalkalischer Lösung Dyodityrosin sehr wahrscheinlich geworden.

+ Asymmetrisches C Atom!

Die biologisch wichtigste Komponente des Thyroxins ist das Jod. Der Jodgehalt der Schilddrüse ist schon lange bekannt und Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Die Schilddrüse enthält einige Milligramm Jod, das

Das Jod kommt in der Drüse in wasserlöslicher Form (anorganisch) in Alkohol und Aceton unlöslicher Form (anorganisch) in einer unlöslichen Form (an organischen Bindungen) in denen das

Jod vorliegt, beträgt 20–55–25. Das Jod ist in allen Abschnitten der Schilddrüse nachweisbar. Im Kolloid finden sich 95% und etwa 10 mal mehr als im Epithel. Zwischen dem Jodgehalt des Epithels und dem des Kolloids besteht ein konstantes Verhältnis. Das Kolloid enthält jedoch einen wesentlich größeren Anteil des Thyroxinjods. Bei der Aktivierung der Schilddrüse nimmt der Jodgehalt des Kolloids ab. Das beim Gesunden konstante Verhältnis des Thyroxinjods zum Gesamtjod ist nicht mehr gewahrt, während dieses Verhältnis im Epithel normal bleibt. Die Schilddrüse kann also unabhängig über das Kolloid und die in ihm gespeicherten Stoffe verfügen. Diese wichtigen Befunde, die wir in erster Linie den Untersuchungen von GRAB



sichert in der sich eine M... etwas viskose Flüssigkeit lassen (DE ROBERTIS). P_2 des Thyreoglobulins befindet sich in den Epithelien nachweisbar.

Da das Jod ein wichtiger Baustein des Thyroxins ist und durch chemische Methoden nachgewiesen werden kann, stellt der Jodgehalt der Organe und Körper eine gewisse Maßstab für den Thyroxingehalt dar. Doch muß daran festgehalten werden, daß nur ein Teil des so erfaßten Jods als Thyroxin bzw. als Jodthyreoglobulin vorliegt. Der überwiegende Teil des zirkulierenden Jods ist in der Albuminfraction. Dieses, auch als hormonales Jod bezeichnet, ist nach SALZER ein zuverlässiger Index für die Schilddrüsenaktivität. So fand sich ein deutlicher Unterschied in dem chemischen Verhalten zwischen Hyperthyreose und Hypothyreose. Bei Hyperthyreose wird Thyroxin freigesetzt, bei Hypothyreose wird Thyroxin nicht freigesetzt. Die Trennung des hormonalen Jods vom Thyreoglobulin erfolgt durch Zerkleinerung des Thyreoglobulins in kleinere Proteinmoleküle. Das Jod entstammt der Nahrung. Jodzufuhr führt zur Jodspeicherung in der Schilddrüse. Nach 16–30 Stunden ist von außen zugeführtes Jod in Jodthyreoglobulin übergeführt. Im Blut beträgt der Jodgehalt unter normalen Bedingungen etwa 10–15 γ in 100 ccm. 25–30% dieses Jods sind in Alkohol unlöslich an Eiweiß gebunden und entsprechen wahrscheinlich dem Hormongehalt. Der Jodquotient, das ist das Verhältnis zwischen

1) Schilddrüse und Mineralstoffwechsel

Die Änderungen im Mineralstoffwechsel sind bei Schilddrüsen Hypo-
 rthyreose
 Da-
 und z.

den Harn Nach Injektion von Thyroxin und von thyreotropem Hormon
 sich eine Abnahme des Na Gehaltes der Leber und des Plasmas bei gleichblei-
 den Werten für Cl und K (SCHNEIDER und WIDMANN) Als Ursache dachten
 Autoren an eine Lebererkrankung

III. Schilddrüse und Organfunktionen.

a) Schilddrüse und Kreislauf

Die einmalige Gabe von Thyroxin bewirkt im Tierversuch höchstens eine
 geringfügige Steigerung der Pulzfrequenz. Bei länger dauernder Verabreichung
 finden wir Änderungen, die wir mit denjenigen beim Basedow-Kranken durch-
 vergleichen können. Die Pulsfrequenz ist heraufgesetzt, Schlagvolumen, Minu-
 tenvolumen, zirkulierende Blutmenge und die Umlaufgeschwindigkeit des Blutes
 und erhöht. Schließlich entwickeln sich auch im Tierversuch Vorhofflimmern
 und Vorhoffibrillation. Beim schilddrüsenlosen Tier findet sich ein etwas ernie-
 rigter Blutdruck. Das Herz ist den normalen Bedürfnissen durchaus gewach-
 sen, versagt aber deutlich bei erhöhten Anforderungen. Die verschiedenen Kreis-
 läufe verhalten sich zu denen bei Hyperthyreoidismus genau entgegengesetzt.
 Die Veränderungen und die Verhältnisse durch die verschiedensten Autoren
 eingehend untersucht worden (H. ZIMMER, BAYL, PARADE u. a.) sie werden in
 der folgenden Tabelle nach PARADE zusammengefaßt.

Tabelle A. Der Kreislauf bei Störungen der Schilddrüsenfunktion.

	Hypothyreose	Normal	Hyperthyreose
Herzfrequenz	40-50	70-80	Anstieg bis auf 120
Herzgröße	Abfall bis auf 75	etwa 100	Anstieg 90-160 mm
Schlagvolumen	Abfall bis auf 50 mm	etwa 70 mm	Anstieg 100 mm
Minutenvolumen	Abfall bis auf 15 l	etwa 4-5 l	Anstieg 7 l
Blutdruck	Niedrigkeit etwa 80 mm	etwa 90 mm	Beschleunigt bis auf 120 mm
Blutgefäßwiderstand	Abfall	etwa 100 mm Hg	Vorhofflimmern durch erhöhten
Blutfluss	Erhöht	etwa 100 mm	Erhöht

Die in vorstehender Tabelle aufgeführte Reaktion des Kreislaufes bei Schilddrüsen-
 störungen ist bei Hyperthyreose im Besonderen charakteristisch.

Es fragt sich, ob diese Änderungen in der Herzleistung und der Kreislauf-
 frequenz bei einer einmaligen Gabe von Thyroxin durch die Wirkung des Thyroxins an sich
 oder durch die Wirkung des thyreotropen Hormons bedingt sind. Die letztere Ansicht ist
 die wahrscheinlichere, da das thyreotrope Hormon die Schilddrüse zu einer vermehrten
 Produktion von Thyroxin anregt. Die thyreotrope Wirkung des thyreotropen Hormons
 ist durch die Beobachtung bestätigt, daß die thyreotrope Wirkung des thyreotropen
 Hormons auf die Schilddrüse durch die Gabe von Thyroxin aufgehoben wird. Die thyreotrope
 Wirkung des thyreotropen Hormons ist also durch die Gabe von Thyroxin aufgehoben.

Umsatzes und dem Kreislauf besteht eine feste Koppelung. Bei der Thyreose verhält sich der Kreislauf nicht anders als bei Steigerung des Umsatzes aus anderen Gründen. Es ist daher zunächst nicht einzusehen, warum im Hyperthyreoidismus nicht Leukämie beobachtet wird.

Ursache der verzögerten O_2 -Abgabe anspricht. Infolge der schlechten Ausnutzung des Sauerstoffs in der Peripherie wird nur ein Teil der Milchsäure zu kohligen resynthetisiert und ein erhöhter Anteil verbrannt. Der Milchsäuregehalt des Blutes ist gesteigert. Die Kreislaufänderungen entsprechen in jeder Hinsicht denjenigen, die wir beim Gesunden bei erhöhter körperlicher Tätigkeit beobachten. Diese ständige Überlastung kann auf die Dauer nicht ertragen werden und führt zur Herzhypertrophie und schließlich zum Versagen des Kreislaufes (s. S. 161 ff.).

Die peripheren Gefäße sind auffallend weit und zeigen einen verminderten Tonus. Der Blutdruck ist normal oder nur unwesentlich erhöht, die Amplitude vergrößert.

Auch die Änderungen der Atmung, die eine Beschleunigung und erhöhte Frequenz bei verminderter Atemtiefe bei Hyperthyreoidismus und ein entgegengesetztes Verhalten bei Hypothyreoidismus zeigen, sind zum größten Teil Folge der Störungen des Kreislaufes und der Gewebsatmung.

b) Schilddrüse und Nieren

Die Nierensekretion wird durch Thyroxinzufuhr gefördert, doch beruht dies wahrscheinlich nicht auf einem unmittelbaren Angriffspunkt des Thyroxins an der Niere, sondern wie oben ausgeführt, auf einer Mobilisation des Gewebes.

c) Schilddrüse und Verdauungsorgane

Die chronische Verabfolgung von Thyroxin bewirkt verstärkte Hungerempfindungen, raschere Entleerung und Beschleunigung der Darmpassage. Durchfälle sind bei Basedowkranken ein ebenso häufiges Symptom wie die Obstipation beim Myxödem. Im Experiment bewirkt Thyroxin eine vermehrte Aktivierung des Magen- und Pankreassekretes und eine vermehrte Gallenproduktion. Die Erklärung der Beschleunigung der Peristaltik ist schwierig, da dieser Thyroxineffekt durch Vagotomie nicht aufgehoben wird.

d) Schilddrüse und Nervensystem

Bei der chronischen Verabfolgung von Thyroxin tritt eine

statigt worden (Lorenz und Mitarbeiter)

Des Weiteren wird auf thyroxinähnliche Wirkungen hingewiesen, die gewisse Substanzen, deren Angriffspunkt an den vegetativen Zentren sicher ist, auslösen

Andererseits bewirken diejenigen Gifte die wie Ergotamin oder Luminal auf die Sympathicuszentren lähmend einwirken eine Abschwächung des Thyroxin effektes

Die Großhirnfunktionen zeigen sich besonders abhängig von dem Thyroxin Bei schilddrüsenlosen Tieren lassen sich bedingte Reflexe nur schwer mitunter überhaupt nicht erzielen Auf die geistige Unterentwicklung bei Athyreose bzw Kretinismus sei hier nur hingewiesen sie wird in dem klinischen Teil näher behandelt

e) Schilddrüse und Haut

Ähnlich wie bei dem Myxödem des Menschen wurde häufig bei thyreoidektomierten Tieren eine erhebliche Verdickung der Haut festgestellt Die Haut ist rauh stark schuppig und wasserreich Das Haarkleid solcher Tiere verliert seinen Glanz und wird struppig Die Haare sind brüchig spärlich und können leicht ausgezogen werden Entfernte Haare werden nur unvollkommen ersetzt Die Wundheilung der Haut ist verzögert und es besteht eine Neigung zu Hautinfektionen Zwischen der Haut des Myxödematösen und des Basedow Kranken besteht nach F. DIEHL der Hauptunterschied in der Beschaffenheit der Hornschicht die bei ersterer Erkrankung in breiten festen Bündeln dem Stratum corneum flach in letzterer besonders dünn und verquollen ist Daraus resultiert ein vermindertes Resorptionsvermögen des Basedowikers beim Basedow und die vermehrte beim

Myxödem dürfte dann ihre Ursache haben

In diesem Zusammenhang sei auch auf die Veränderung des Federkleides bei Vögeln hingewiesen und Ersatz der ausgefallenen und ersatz der ausgefallenen wickelt sich Hennenfedern zogener Federn wird durch der Hautungsprozeß und drüsenlose Tiere zeigen keine Hautungen mehr bzw nur einen in dieser Hinsicht sehr unvollkommenen Vorgang

f) Schilddrüse und Blut

Bei Schilddrüsenmangel entwickelt sich eine mittel schwere Anämie die mit der Perniciosa aufweist Sehr

korperchen leicht erhöht die Anionenmengen bei keiner Hyperglobulie da mit vermehrter Bildung auch der Untergang der Zellen ansteigt Beide Vorgänge halten sich die Waage (HEIMMEYER)

Es ist bekannt daß der antiperaciose Leberstoff durch ohne Einfluß Die Autoren sprachen sich bei der Saponin Kollargolanämie ob diese Versuche ausreichend sind

Die weißen Blutzellen sind bei Athyreose vermindert bei Hyperthyreose normal Die Fähigkeit zum Phagozytismus ist bei Basedow vermindert Gesamtweißgehalt und osmotischer Druck sind bei Basedow vermindert

Schilddrüse und Wachstum

vermindert. Dieses hängt mit einer Globulinvermehrung zusammen. Auch der Eiweißgehalt der Lymphe und der Flüssigkeit ist bei Hyperthyreoidismus erhöht.

g) Schilddrüse und Entgiftung.

Der hyperthyreotische Organismus verhält sich gegenüber einer Reihe von Giften anders als der normale. So steigt z. B. die Widerstandsfähigkeit der Maus gegenüber Acetonitril, ein Verhalten, das zur Auswertung des Thyroxins angewandt wird. Die Empfindlichkeit gegenüber Digitalis nimmt zu. Die therapeutische Breite der Digitalisdroge wird eingeengt. Auch die Empfindlichkeit gegenüber Morphin und Adrenalin erfährt eine Erhöhung. Gegenüber Infektionen erweist sich der hyperthyreotische Organismus als resistenter, und auch der anaphylaktische Schock wird abgeschwächt.

IV. Schilddrüse und Wachstum.

Besonders eindrucksvoll sind die Wirkungen der Schilddrüse auf das Wachstum. Schilddrüsenmangel führt zu einer deutlichen Wachstumshemmung, deren Grad von dem Zeitpunkt abhängt, an dem der Schilddrüsenmangel auftritt bzw. experimentell gesetzt wird. Das gesamte Körperwachstum ist gehemmt, die Eingeweide bleiben klein, nur das Gehirn ist seinem Gewicht nach nicht

wesentlich reduziert. Die wichtigsten Änderungen finden sich am Skelettsystem. Die Bildung der Knochenkerne bleibt aus, ebenso die Verknöcherung der Knorpelzonen. Das Milchgebiss bleibt sehr viel länger bestehen als in der Norm. Die Milchzähne fallen nicht aus, so daß häufig doppelte Zahnreihen resultieren. Bei Hyperthyreoidismus im jugendlichen Alter wird wiederholt verstärktes Längenwachstum und vorzeitiger Epiphyseenschluß beobachtet. Zufuhr von Schilddrüsensubstanz bewirkt bei Kaulquappen eine vorzeitige



Abb. 42. Rechts frisch versetzte Fische, die 7 Tage lang der Einwirkung von synthetischem Thyroxin in Lösung $\frac{1}{100000}$ ausgesetzt waren. Links kontrollierte, weigeltaltige Kaulquappen. (nach HARRIS u. V.)

bei Kaulquappen eine vorzeitige Metamorphose. Das Größenwachstum wird aber gehemmt (s. Abb. 42). Schilddrüsenlose Tiere metamorphosieren nicht. Thyroxin wirkt also bei Batrachiern im Entwicklungsstadium auf die Differenzierung nicht aber auf das Längenwachstum ein. Bei erwachsenen Tieren hat es einen Einfluß auf die Hautungsvorgänge. Nach DACHS hat die Schilddrüse auch einen Einfluß auf den wachsenden Embryo des Warmblüters. Bei athyreotischen Kaninchen sterben die Feten nach einigen Tagen ab. Dieser Fruchttoß läßt sich durch Thyroxin verhindern. Die Thyroxinwirkung auf Frosch und Axolotl wird zu Testierungszwecken und, da diese Testobjekte sehr empfindlich sind, zum biologischen Nachweis von Thyroxin verwandt. Die Wachstumswirkung der Schilddrüse beruht auf einer noch nicht näher geklärten Beziehung zum Hypophysenvorderlappen. Die Wachstumshemmung des hypophysektomierten Tieres kann durch Thyroxin nicht aufgehoben werden. Dies ist nur möglich, wenn neben dem Thyroxin gleichzeitig das Wachstumshormon gegeben wird. Die Beeinflussung des Wachstums durch die Schilddrüse erfolgt also nur bei Gegenwart der Hypophyse. EVANS und Mitarbeiter zeigten

daß athyreotische Tiere auch nach Zufuhr von Wachstumshormonen völlige Aufhebung der Wachstumsstörungen möglich. Diese Arbeit ist bestritten, denen es aber gelungen ist, beim Hypophysektomierten eine Wachstumswirkung zu erzielen. Nach BECK, RAY, SUGG ist der Angriffspunkt des Thyroxins am Knochen der Ratte, von demjenigen des Wachstumshormons. Der Wachstumshormon ist sehr viel stärker als der des Thyroxins. Auch ist der Angriffspunkt aus zugegen die Wachstumsstörungen bei Schilddrüsenerkrankungen manche bemerkenswerte und sicher nicht zufällige Parallele zu physikalischen Erkrankungen.

V. Angriffsort und Wirkungsweise des Thyroxins

Die Frage nach dem Angriffsort und der Wirkungsweise ist noch sehr umstritten. Im wesentlichen finden sich 3 Auffassungen: 1. Thyroxin hat einen zentralen Angriffspunkt an den Stoffwechsel des Zwischenhirns, speziell dem Wärmezentrum (v. ISSERKUTZ) und der vegetativen Nervensystems, insbesondere des Sympathicus (GLAUBACH und PICK, H. H. MESSING u. a.). 2. Der Angriffspunkt ist das Blut selbst. Dort bewirkt Thyroxin, das auf dem Blutwege dort eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches (HAARMANN, MANSFELD). 3. Der Angriffspunkt ist peripher, doch erfolgt die Wanderung entlang den Nerven (MANSFELD).

Die Anschauung, daß das Thyroxin in erster Linie einen zentralen Angriffspunkt hat, ist in letzter Zeit besonders von v. ISSERKUTZ experimentell bestätigt worden. v. ISSERKUTZ machte darauf aufmerksam, daß wirbeltiere, die über ein Zentrum der Temperaturregulation verfügen, die Stoffwechselwirkung des Thyroxins kennen und nicht beim Kaltblüter verliert. Er zeigte, daß die stoffwechselsteigernde Wirkung des Thyroxins bei Durchschneidung verloren geht. Diese Befunde stehen im Einklang mit denjenigen von GLAUBACH und PICK, die feststellten, daß nach Novocain Injektion beim normalen Tier durch Thyroxinwirkung kein Effekt zu werden kann, nicht hingegen bei Tieren, denen das Rückenmark durchgeschnitten war. Doch hat MANSFELD diese Befunde der Nachprüfung und Kritik unterzogen und konnte sie zum Teil bzw. ihnen eine andere Deutung geben.

Die isolierte Gewebe von Tieren, die mit Thyroxin vorbehandelt waren, einen erhöhten Sauerstoffverbrauch (ROHRER, DRESFELD u. a.). In lebendes Gewebe konnte zunächst nur eine Steigerung der Sauerstoffaufnahme in der Warburgschen Apparatur nachgewiesen werden (AULIN, AMARON u. a.). MANSFELD gelang die wichtige Feststellung, daß die Sauerstoffverbrauchsteigerung des Thyroxins am besten erst dann nachweisbar ist, wenn eine anaerobe Phase dem Vorversuch vorausgegangen ist. Während der Oxydationsphase wird das Thyroxin selbst unwirksam. Es konnte weiter zeigen, daß das Thyroxin zu einer vermehrten Stoffwechselsteigerung führt — also die anaerobe Phase fördert. Die Stoffwechselsteigerung ist die Folge des Auftretens von Sauerstoff in der Zelle. Durch diese Befunde war der Wirkungsmechanismus in der Zelle aufgeklärt und der eindeutige Beweis erbracht.

Angriffsort und Wirkungsweise des Thyroxins

Wirkung rein peripher ist. Zwei wichtige Fragen blieben unbeantwortet. Die Frage nach den Beziehungen zum Nervensystem und die nach der Ursache der langen Dauer des Wirkungseintrittes.

Auch diese Fragen konnte MANSFELD jetzt klären. Wie bereits erwähnt, ist eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches isolierter Organe von Tieren die unter Thyroxinwirkung stehen nachweisbar. Dieser Effekt tritt nicht ein, wenn das betreffende Organ vor der Thyroxingabe von seinen nervösen Verbindungen völlig abgetrennt wird. MANSFELD stützte auf diesen Versuch die Arbeitshypothese, daß das Thyroxin dem Nerven entlang wandert. Diese Versuche wurden von OBERDIESE nicht bestätigt, doch hat MANSFELD jetzt weitere schlüssige Beweise für die Richtigkeit seiner Hypothese vorgelegt. Wenn man in der üblichen Weise ein Nerv-Muskelpräparat vom Frosch herstellt und den Nerven einige Zeit in eine Thyroxinlösung einhängt, so zeigt der Muskel einen erhöhten Sauerstoffverbrauch. Durch Injektion einer Thyroxinlösung in der Konzentration 10^{-12} in den Nervus vagus wird der Sauerstoffverbrauch der Leber nach einer Latenzzeit von 12 Stunden gesteigert. Wenn man Thyroxin intravenös injiziert und dann feststellt, nach welcher Zeit die Steigerung des Sauerstoffverbrauches in den verschiedenen Organen auftritt, so ist diese Zeit desto länger, je weiter sich ein Organ vom Zentralnervensystem entfernt befindet. So fand MANSFELD beim Kaninchen zwischen Parotis und Hoden eine Zeitdifferenz des Eintritts des erhöhten Sauerstoffverbrauches von 30 Stunden, zwischen Leber und Hoden von 24 Stunden. Die Wanderungsgeschwindigkeit berechnet sich zu 25 cm in 10 Stunden.

Auf Grund dieser Versuche gewinnen wir heute folgende Vorstellung über Wirkungsweise und Angriffsort des Thyroxins.

Das Thyroxin greift in der Zelle selbst an und zwar im Zellinneren, wo es bei Abwesenheit von Sauerstoff den Eiweißabbau katalytisch fördert. Die hierbei auftretenden Spaltungsprodukte führen zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauches. Nur die Skelettmuskulatur nimmt hier eine Sonderstellung ein, insofern als Thyroxin auf den Ruheverbrauch ohne Einfluß ist, hingegen den Arbeitsverbrauch gewaltig steigert. Das Thyroxin gelangt auf dem Nervenwege in das Zellinnere. Es wandert ähnlich wie dies bereits für einige Zellgifte wie Tetanus und Diphtherietoxin bekannt ist, entlang den Nerven und zwar bevorzugt entlang dem vegetativen Nervensystem. Eine direkte Einwirkung auf dem Blutwege ist unter normalen Bedingungen nicht anzunehmen, beim schwer kreislaufdekompensierten Basedowiker hält MANSFELD sie für möglich.

Die Symptome des Basedowikers finden auf Grund dieser Befunde folgende Erklärung. Die Steigerung des Sauerstoffverbrauches in der Ruhe ist durch Wirkungen des Thyroxins auf die Zellen bedingt. Sie ist Folge des erhöhten Sauerstoffverbrauches der inneren Organe. Das Muskelsystem nimmt in der Ruhe daran nicht teil. Erst bei Arbeit tritt eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches des Muskels über das Maß dessen hinzu, was wir beim Gesunden bei gleicher Arbeitsleistung sehen. Dies ist die bekannte Unökonomie der Muskelarbeit beim Basedow-Kranken. Der gesteigerte Sauerstoffverbrauch bedingt zwangsläufig die entsprechenden Korrelationen im Kreislauf. Die erhöhte Stickstoffausscheidung im Harn deutet auf die erhöhte Eiweißspaltung hin, die die unmittelbare Folge des Angriffes des Thyroxins in der Zelle ist. Die zentralnervösen Symptome wie vor allem die Symptome der gesteigerten vegetativen Erregbarkeit dürfen wir als Folge des vermehrten Thyroxingehaltes der Nervenfasern deuten.

Sympyhticus, die hormonale von der Hypophyse über das thyreotrope Hormon Zwischen dem Hypophysenhormon und dem Thyroxin besteht ein antagonistisches Verhältnis. Die Sekretabgabe an das Blut unterliegt dem Einfluß des Dihydroxytyrosins. Außerdem ist der Organismus vor evtl. Überproduktion noch weiter geschützt durch die Möglichkeit Antikörper zu bilden, die sowohl gegen das Thyroxin als auch gegen das thyreotrope Hormon gerichtet sind.

Das Hormon der Schilddrüse ist das Thyroxin, das als Kolloid gespeichert wird und in Bindung mit Globulin in den Blutkreislauf gelangt. Neben einer peripheren stoffwechselsteigernden Wirkung hegt der Hauptangriffspunkt an den vegetativen Zwischenhirnzentren insbesondere den Zentren welche die chemische Wärmeregulation steuern. Auf diesem zentralen wie peripheren Wege wirkt Thyroxin beschleunigend auf die oxidativen Abbauprozesse von Eiweiß, Kohlenhydrat und Fett. Es besteht kein Anhaltspunkt dafür daß diese Stoffumsätze in falsche Bahnen gedrängt werden. Die weiteren Wirkungen auf die Tätigkeit der inneren Organe müssen zum Teil als Folge der eben genannten Stoffwechselstörungen zum Teil als Folge des vermehrten Sympathicustonus gewertet werden. Die Beeinflussung der Wachstumsvorgänge erfolgt in einer noch nicht näher geklärten Zusammenarbeit mit dem Wachstumshormon des Hypophysenhinterlappens. Das Thyroxin scheint mehr in den Vorgang der Reifung als in den des reinen Wachstums durch Zellvermehrung einzugreifen.

C. Die Krankheiten der Schilddrüse.

I. Die Hyperthyreosen. Morbus Basedow.

Unter Hyperthyreose soll die gesamte Krankheitsgruppe verstanden werden bei der eine Hyperfunktion der Schilddrüse vorliegt. Die Frage ob es sich um eine einheitliche Krankheitsgruppe mit nur graduellen Unterschieden handelt oder ob zwischen Hyperthyreoidismus Morbus Basedow und toxischem Adenom ein prinzipieller Unterschied besteht findet eine wechselnde Beantwortung und ist zur Zeit noch nicht geklärt. Auf das Für und Wider dieser Auffassung wird später noch eingegangen. Für die Behandlung des klinischen Teils können wir ohne einen allzu großen Fehler zu begehen von der Annahme ausgehen daß ein einheitlicher Krankheitszustand vorliegt der nur graduelle Unterschiede aufweist. Wir legen der Darstellung das klassische Bild des Morbus Basedow zugrunde.

a) Vorkommen. Der Morbus Basedow ist eine relativ häufige Erkrankung. Sie befallt überwiegend Frauen und bevorzugt das 20—25 Lebensjahr. Eine weitere Krankheitshäufung findet sich zur Zeit und jenseits des Klimakteriums. Bei Männern ist der Krankheitsverlauf meist schwerer als bei Frauen. Auch bei Kindern kommt die Krankheit vor ist hier aber selten. Es gibt auffallende regionale Verschiedenheiten. Im allgemeinen gilt die Regel daß in Kropfgegenden die Basedow Krankheit selten ist und in den Niederungen in denen der Kropf fehlt in Deutschland besonders in den Küstengebieten dagegen relativ häufig vorkommt. Die Kropfnoxe schafft demnach für das Auftreten einer Hyperthyreose ungünstige Bedingungen. Worin diese gelegen sind entzieht sich unserer Kenntnis. In russischer Hinsicht sind die Juden und Mittelmeerrassen bevorzugt. Es findet sich weiter eine Häufung der Erkrankung in den Großstädten.

b) Symptomatologie. Der Basedow Kranke bietet in den ausgeprägten Fällen durch den Exophthalmus, die Schwellung der Schilddrüse die Beschaffenheit der Haut und sein psychisches wie motorisches Verhalten einen so eindrucksvollen Anblick, daß die Diagnose durch bloße Betrachtung unschwer möglich ist. auch in den einzelnen Fällen die Intensität und Ausbildung der Symptome wechseln, so bieten die Kranken doch in ihrer individuellen Krankheitszustand in den ausgeprägten Fällen

sehen wir die von dem Merseburger Arzt BASEDOW zuerst als zusammengehörig erkannte Symptomentrias Schilddrüsenschwellung, Exophthalmus und Tachykardie. Betrachten wir zunächst einmal diese Symptome und wenden uns später den Stoffwechselstörungen zu.

Eine Vergrößerung der Schilddrüse ist in etwa 95% aller Fälle nachweisbar (SATTLER). In ihrem Ausmaß ist sie Schwankungen auch während des Krankheitsverlaufes unterworfen. Nur selten wird sie vermisst oder ist nur so gering,



Abb 47a und b Basedowische Krankheit (Vergrößerung der Schilddrüse Glanzauge mit Protrusio bulbi)

selten. Eine Beziehung zu der Schwere des Leidens besteht nicht. Gewöhnlich entwickelt sich der Basedow kropf langsam. Akute rasch einsetzende Vergrößerungen sind selten (RIEDEL).

Gewöhnlich ist die Schwellung diffus und asymmetrisch. In $\frac{1}{3}$ der Fälle wird ein Lappen und zwar vorwiegend der rechte, bevorzugt, der auch normalerweise häufig eine stärkere Ausbildung aufweist. Die Drüse fühlt sich elastisch und weich an und wird erst bei längerer Erkrankung allmählich derber und fester.

Pulsationen und in der durch die Haut sichtbaren Venenzeichnung. Der leicht tastende Finger fühlt ein deutliches Schwirren. Mit dem Schlauchstethoskop sind bei zur Brust geneigtem Kinn schwirrende Geräusche wahrzunehmen, die mit der lebhaften Blutzirkulation zusammenhangen. Sie verschwinden nach erfolgreicher Behandlung. Die starke Blutfülle ist die Hauptursache für die wechselnde Größe der Schilddrüse beim Basedow. Durch Kompression läßt sich das Organ leicht verkleinern. Wenn man den liegenden Kranken auffordert, durch leichtes Heben des Kopfes auf seine Fußspitze zu sehen, so bewirkt schon

die Anspannung der Halsfaszie eine deutliche Verkleinerung des Kropfes. Bei dem VALSALVAschen Preßversuch wird das Organ groß, und die Gefäßpulsationen nehmen zu. Neben den eigenen Pulsationen zeigt die Schilddrüse auch die fortgeleiteten Pulsationen der heftig klopfenden Carotiden (Hebepulsationen). Diese „vascularen Symptome“ (KOCHER) der Basedow-Schilddrüse wechseln stark in ihrer Intensität und gehen mit der Schwere der Erkrankung nicht parallel.

Die Augensymptome verleihen dem Kranken den charakteristischen Gesichtsausdruck. Das Auge tritt aus der Augenhöhle weiter vor als gewöhnlich, und gleichzeitig sind die Lidspalten erweitert. Dieses „Glotzauge“ wird in etwa



Abb. 44. Finest ger Exophthalmus bei Basedow'scher Krankheit (nach NOTHMANN)

80% der Fälle gefunden. Bei der Krankheitsentwicklung ist der Exophthalmus ein Symptom, das erst relativ spät auftritt und bei Besserung der Krankheit nur langsam, mitunter nie wieder vollständig schwindet. Seine Intensität läßt keine Rückschlüsse auf die Schwere der Krankheit zu. Der Exophthalmus kann im Laufe der Erkrankung stark wechseln; er kann auch so erheblich werden, daß der Lid schluß unvollständig wird und die Skleren im Schlaf sichtbar bleiben. In sehr seltenen Fällen ist sogar über eine Luxatio bulbi berichtet worden. Bewegungseinschränkungen des Augapfels bestehen nicht.

Gewöhnlich ist die Protrusio bulbi doppelseitig und symmetrisch, doch kann sie — nach SÄTTLER in etwa 6% der Fälle — auch einseitig auftreten (s. Abb. 44). Es ist auch beobachtet worden, daß der Exophthalmus sich zunächst einseitig entwickelt und nachher doppelseitig wird bzw. umgekehrt. Die Rückbildungsmög

lichkeit des Symptoms hängt meist von der Krankheitsdauer ab. Je länger die Erkrankung und der sie begleitende Exophthalmus bestehen, desto geringer sind die Aussichten einer völligen Rückbildung. Der Exophthalmus wird von den Kranken häufig als Druck oder Spannungsgefühl in den Augen empfunden. Der intraokulare Druck ist nicht erhöht.

Der Exophthalmus ist dasjenige Symptom, das in seiner Deutung die größten Schwierigkeiten bereitet. Er zeigt an, daß es sich beim Morbus Basedow nicht um eine reine Hyperthyreose handelt (s. S. 176).

Mit dem Exophthalmus ist häufig, aber nicht immer, eine Erweiterung der Lidspalte infolge Retraktion des oberen Lides verbunden, die bewirkt, daß die Skleren als schmaler Streifen über der Cornea sichtbar werden. Die Erweiterung der Lidspalte ist ein Zeichen der

ich

die als die Zeichen nach GRAEFE —
langsamem Senken des Blickes nach
und nur ruckweise mit — so daß die Skleren am oberen Rand der Cornea deutlich

nichtbar werden (GRAEFE) Das Symptom ist häufig nur bis zur horizontalen Blickrichtung vorhanden Bei weiterem Senken des Blickes folgt das obere Lid mit

Der seltene Lidschlag wird als STELLWAGSches Symptom bezeichnet In der Norm zählt man 3—10 Lidschläge pro Minute Beim Basedow Kranken kann jedoch der Lidschlag bis zu mehreren Minuten ausbleiben Die Angalen über die Häufigkeit des GRAEFESchen und STELLWAGSchen Symptom wechseln über die erwähnte das STELLWAGSche in 53%, FRIEDRICH in 30% NOTHMANN das GRAEFESche Zeichen in 50% der Fälle Beide Symptome sind auch bei anderen Krankheiten meist solchen des Nervensystems beobachtet worden und sind daher für den Basedow nicht unbedingt charakteristisch Unter dem MOENIUSschen Zeichen versteht man eine Insuffizienz der Konvergenzbewegungen Der langsame in horizontaler Blickrichtung auf die Nasenspitze bewegte Finger wird vom Gesunden auch in der Nähe ohne Beschwerden längere Zeit fixiert Der Basedow Kranke ist dazu nicht in der Lage Diesem Symptom kommt keine große Bedeutung zu Es wurde von Nachprüfern nur in 3—7% gefunden und auch bei Neuropathen beobachtet

Störungen der Transekretion sowohl im Sinne einer gesteigerten als auch einer verminderten Produktion der Transekretion sind verschiedentlich angegeben

Das Auge zeigt außer den genannten Symptomen noch einen sehr lebhaften Glanz dessen Ursache von SÄTTLER in einer verminderten Beschattung der weitem Lidspalte von WEGGEL in einer vermehrten Beschattung der Haut gewöhnlich wurde Die Pupillenweite und Reaktion der Epithelschicht der Hornhaut gehen normal Nach Adrenalin tritt Mydriasis ein Auch Mitteilungen über Augenmuskellähmung sowie Sehnervenatrophie liegen in der Literatur vor doch ist es fraglich ob diese Erscheinungen mit der Grundkrankheit in ursächlichen Zusammenhang stehen Dasselbe gilt für die Gesichtsfeldeinschränkungen und Kataraktbildungen

Der Exophthalmus in Verbindung mit einem unvollkommenen Lidschluß kann zur Conjunctivitis bis zur volltändigen Einziehung der Cornea zur Panophthalmie führen Dieses Ereignis bezeichnet man als malignen Exophthalmus Schon in der ersten Beschreibung Basedows ist dies bei einem seiner Kranken vorgekommen Der Exophthalmus nimmt langsam an Intensität zu die Augenlider werden oedematös Die Conjunctiva quillt Es kommt zur Ausbildung von Geschwüren und dann zur Infektion des Auges Das Auge ist nicht mehr zu retten und muß enucleiert werden RICHARDS und MARX haben in jüngster Zeit den malignen Exophthalmus eingehend bearbeitet Einen ähnlichen schweren Verlauf kann auch der postoperative Exophthalmus annehmen (FASCIKIS) Nach erfolgreicher Operation bildet er sich nicht zurück und trotz nie rigem Grundsatz entwickelt sich der oben geschilderte Prozeß Man ist gezwungen der vermehrten Produktion des thyreotropen Hormons wegen MARX weist solche Fälle mit Thyroxin zu behandeln Die Ursache ist wahrscheinlich darauf hin daß bei Fällen von malignem Exophthalmus die nervösen Symptome sehr im Vordergrund stehen Pechzeitige Zuziehung eines Augenarztes ist immer dringend notwendig

Basedow beschrieb als 3. Symptom der Thyreose die Tachykardie die das äußere Zeichen für die schwere Krankheit begleitende Kreislaufstörung ist Die Beschleunigung des Herzschlages ist das konstanteste und eines der frühesten Symptome Die Pulzfrequenz beträgt bei den Kranken in der Ruhe 100 Schläge und mehr und kann bis zu 300 Schlägen erreichen Charakteristisch ist auch die

eine Reihe von Zeichen finden die beim Basedowkranken gehäuft vorkommen und somit bis zu einem gewissen Grade als charakteristisch zu gelten haben. So sieht man häufig eine hohe P-Zacke in der 2 und eine niedrige in der 3 Ableitung. Auch auf eine besonders hohe T-Welle wurde von vielen Untersuchern hingewiesen. Bei der Besserung des Zustandes flachen sich diese Wellen wieder ab. In dem Maße in dem das Herz dilatiert finden wir eine Verlagerung der elektrischen Achse einen Typenwandel des EKG ein Ereignis das beim Gesunden so gut wie nie zur Beobachtung kommt. Besonders häufig wird dieser T von einem tiefen T gefolgt. In der Mehrzahl der Fälle ist dies ein Lankstyp. Der T ist dann meist negativ bzw. verschleht. Basedow sprechen

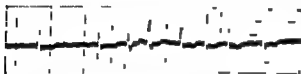


Abb 47 T. S. 60 Jahre alte Frau Morbus Basedow. Q. I. + 63°. 1. Vor Operation Absolut Arrhythmie bei Vorhofflimmern Frequenz 110 pro Minute. 2. Monate nach Operation Regelmäßiger Sinusrhythmus Frequenz 100 pro Minute (Nach LARADE)

aurikuläre und ventrikuläre Extrasystolen nicht selten. Die Extrasystolen sind den Kranken sehr unangenehm. In schweren Fällen mit beginnender oder voll ausgeprägter Dekompensation ist eine *Arrhythmia absoluta* die Regel (Abb 47) insbesondere bei Kranken jenseits des 30. Lebensjahres. Sie kann sich auch relativ rasch und unvermittelt entwickeln und die Dekompensation einleiten. Sie verschwindet aber ebenso rasch wieder nach erfolgreichen therapeutischen Maßnahmen. SPANG und KORTH weisen wie auch andere Autoren darauf hin, daß der prämonitorische Zustand des Herzens die 'Flimmerbereitschaft' für die Entstehung einer Arrhythmie von ausschlaggebender Bedeutung ist. Auch plötzlich auftretende Anfälle von Herzklopfen und paroxysmaler Tachykardie kommen nicht selten zur Beobachtung.

Untersuchen wir die Kreislaufverhältnisse mit eingehenden klinischen Methoden so finden wir wie bereits früher erwähnt (s. S. 150) eine Vermehrung des Schlag und Minutenvolumens, eine erhöhte arterielle Blutmenge und eine verminderte Sauerstoffausnutzung. In schweren Fällen kann auch der Kohlenstoffgehalt des Blutes erhöht sein, da offenbar die Zirkulation so beschleunigt ist, daß in der Lunge nicht mehr die nötige Zeit zur Abgabe der Kohlensäure zur Verfügung steht (ZONDER, BANSI u. a.). Die Kreislaufverhältnisse gleichen denen die wir bei schwerer körperlicher Arbeit bei einem untrainierten Gesunden feststellen. Das Herz des Basedowkranken befindet sich also dauernd in einem Zustand starker Belastung und verfügt nur noch über geringe Reserven. Tritt nach etwas längerer Krankheitsdauer noch eine Arrhythmie hinzu so muß es zur Dekompensation kommen.

SPANG und KORTH eine Senkung des Zwischenstückes mit einer negativen T-Zacke an die häufig einem coronaren T entspricht. Diese Veränderung ist Ausdruck eines schweren Myokardschadens, man findet sie besonders häufig nach Operationen. Sie bildet sich nur langsam zurück im Gegensatz zu den übrigen Zeichen: Reizleitungsstörungen wurden in Form von Verlängerungen des PQ-Intervalles beobachtet. An Rhythmusstörungen sind

Die Herzkompensation des Basedow Kranken unterscheidet sich kaum von der Dekompensation aus anderer Ursache Schlag und Minutenvolumen nehmen ab die Stromungsgeschwindigkeit verlangsamt sich und das Blut bleibt in den venösen Depots liegen Die venöse Stauung ist meist sehr ausgeprägt Das Herz zeigt eine starke Dilatation

Die Kreislaufverhältnisse sind weiter dadurch charakterisiert daß sie in restloser Abhängigkeit von der Grundkrankheit und dem Stoffwechsel stehen Eine Besserung der Grundkrankheit führt zu einer augenblicklichen Besserung der Kreislaufverhältnisse Auch schwere Rhythmusstörungen und eine bereits ausgebildete Dekompensation sind einer völligen Rückbildung fähig bei Besserung bzw Heilung der Grundkrankheit Dies zeigt an daß es sich weniger um eine Organschädigung des Herzens als vielmehr um eine nervös bedingte Zirkulationsstörung handelt auf die später noch eingegangen wird

Der Kreislauf des Basedowikers steht im Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens und verdient in diagnostischer therapeutischer und prognostischer Hinsicht die größte Beachtung Das Leben des Kranken hängt von dem Zustand seines Herzens ab Der Tod ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ein Kreislaufstod

Die Atmung ist häufig beschleunigt und relativ flach Das Zwerchfell steht hoch und die respiratorische Erweiterung des Brustkorbes ist gering Diese Symptome werden als Ausdruck der später noch zu besprechenden allgemeinen Muskelschwäche aufgefaßt die auch die Inspirationsmuskulatur betrifft Auch Anfälle schwerster Atemnot die als respiratorische Krisen bezeichnet wurden treten auf Die Vitalkapazität der Lungen ist herabgesetzt ein Symptom das mit der Grundumatzhöhe parallel geht Nicht selten besteht ein nervöser Reizhusten

Bei Sektionen werden Bronchopneumonien mit größter Regelmäßigkeit gefunden Besonders nach Operationen sind die Kranken durch diese Komplikation gefährdet Lungentuberkulose ist bei Morbus Basedow sehr selten

Die Verdauungsorgane zeigen in sehr vielen Fällen weitgehende Störungen Appetit und Nahrungsaufnahme sind meistens ausgezeichnet doch kann auch völlige Appetitlosigkeit bestehen die dann in bezug auf die so notwendigen Calorienzufuhr größte Schwierigkeiten bereitet Es gibt Fälle in denen heftiges Erbrechen unvermittelt ohne Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme auftritt und ebenso rasch ohne erkennbare Ursache wieder schwindet HANS CYRSCIDIAN macht auf die große diagnostische Schwierigkeit aufmerksam daß das Erbrechen o plötzlich auftreten kann und das gesamte Krankheitsbild so beherrscht daß die Grundursache des Zustandes darüber verkannt wird Plötzliches Auftreten von Erbrechen und Durchfällen sind nicht selten das Initialsymptom der Krise und des Komas Ein tagelang bestehender Singultus kann sehr häufig werden Die Untersuchung des Magens zeigt wechselnde Säureverhältnisse Im allgemeinen besteht im Krankheitsbeginn eine Hyperacidität die in schweren und langer bestehenden Fällen einer Anacidität Platz macht Eine Regel für das Verhalten des Magensaftes läßt sich nicht aufstellen

Ebenso unvermittelt wie Erbrechen können Durchfälle auftreten die rasch wieder verschwinden unter jedoch Tage bis Wochen bestehen und sich sehr schwer bekämpfen lassen Appetit und Nahrungsaufnahme werden auffallen lernen durch die bestehenden Durchfälle kaum beeinträchtigt Der Gewichtsverlust solcher Kranken wird aber erheblich beeinträchtigt Die Kranken mit Durchfällen zeigen meist eine besonders starke nervöse Komponente Die Durchfälle haben ihre Ursache in einer verstärkten Peristaltik die auch roentgenologisch nachweisbar

ptomatischen Psychosen In der Sippe solcher Kranken finden sich gehäuft psychische Störungen und Erkrankungen des Zentralnervensystems (MARX) Die Hysterie ist nicht selten bereits vor der Erkrankung vorhanden und erfährt dann durch die Krankheit eine Verstärkung So ist es häufig schwer zu entscheiden, wie weit Anfälle und andere scheinbar organisch bedingte Störungen nicht in Wirklichkeit hysterischer Natur sind

inten
dow
py-
iven
izina-

tionen und stuporöse Zustände sind wiederholt beschrieben worden Die Erfahrung hat gelehrt, daß langedauernde, schwere Psychosen eine schlechte Prognose geben, insbesondere dann, wenn sie zu einem Zustand volliger Verwirrtheit, einer Art Delirium und schließlich zu dem Coma basedowicum führen

Als Coma basedowicum oder Encephalopathia thyreotoxica bezeichnen wir einen Zustand, der sich relativ plötzlich evtl im Anschluß an starke Erregungen, an Infekte oder an Operation bzw Bestrahlung, aber auch ohne erkennbare

beeinflusst Die Kranken befinden sich in einer enormen Erregung, worauf ihr ganzer Aspekt eindrucksvoll hinweist Die Sprache wird verworren, zuerst versagt die Artikulation bei dem „r“ später haben wir eine typisch bulbäre Sprache vor uns Es besteht die Gefahr der Schluckpneumonie Die

die Bewußtseinsstörung nicht auf so ist die Prognose besser Das an die Post-encephalitis erinnernde Krankheitsbild kann zwar lange bestehen bleiben, sich schließlich aber wieder zurückbilden (KLEIN RIESE) KROTOSKI beschrieb einen derartigen Fall in dem sich gleichzeitig auch die Basedow Symptome zurück-

PFEIFFERschen Methode als obere Grenze der Norm 40 γ % Eine große Statistik wurde von PERKIN und LAHEY veröffentlicht. Sie benutzten zur Jodbestimmung bei 745 normalen Personen einen Mittelwert von 8 γ % (2—15 γ %) bei 1078 Fällen von Basedow.

Die Höhe des Blutjodgehaltes geht in unbehandelten Fällen von Basedow mit der Schwere der Erkrankung bzw. der Höhe des Grundumsatzes parallel (MOXBIUS und NOLTE u. a.). Bei Besserung des Zustandes findet sich nicht immer ein gleichsinniges Verhalten des Blutjodspiegels.

Die **Körpertemperatur** ist entsprechend der stark gesteigerten Verbrennungsintensität gewöhnlich leicht erhöht. Auf Infekte und jede andere Art einer Störung reagieren die Kranken in stärkerem Ausmaß als in der Norm mit erhöhten Temperaturen. Auch im Anschluß an eine Operation ist Fieber sehr häufig. Im Endstadium sind hyperpyretische Temperaturen beobachtet worden. Französische Autoren beschrieben ein periodisches Fieber, das sich bei einer Patientin immer 5—6 Tage vor der Menstruation einstellte. Die Unregelmäßigkeiten der Körpertemperatur sind nicht nur Folge der erhöhten Verbrennung, sondern sicher auch Zeichen einer Störung der zentralen Regulation.

Die übrigen

unbeteiligt

angenommen

Hypophyse und das thyreotrope Hormon sind auch beim Basedow Pubertät und

Krankheitsentstehung Bedeutung haben durch die Krankheit herabgesetzt, doch

Wirkungen vorliegen und das Ausbleiben von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

setzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Er-

häufig ist. Sie veranlaßte auch einige Chirurgen, die Thymusdrüse bei Basedow operativ zu bereinigen und die Interstitien sie zu bestrahlen. Man hat vermutet, daß die Thymusdrüse gewisse antagonistisch wirkende Substanzen produziert und hat diese Vermutung durch Schaffung entsprechender Präparate praktisch auszuwerten versucht. Wir können entwerfen nur die Tatsache der Thymushyperplasie registrieren. Bei unserer großen Unkenntnis der Funktionen der Thymusdrüse scheint es müßig, sich in Theorien über ihre Bedeutung beim weiteren Hinweise bestehen. Nach STÜDEN PLASSMANN (S. 8 132) ist die Thymusdrüse die Stelle an der die von ihm beschriebenen mh Zellen gebildet werden. Sie wandern im Neuroreticulum des prätrachealen Fettgewebes und in den perivascularen Nervenplexen von der Thymus in die Schilddrüse. Die Thymushyperplasie beim Basedow hängt demnach mit der starken Bildung dieser Zellen zusammen. Der Vitamin A Gehalt des Blutes ist ebenso wie der Karotin Gehalt herabgesetzt und steigt bei Besserung der Krankheit (TRELSZ) an. Der Vitamin B, Spiegel und die Ausscheidung sind normal.

e) Pathologische Anatomie. Vom pathologischen anatomischen Standpunkt unterscheiden wir die Struma basedowina und die Struma nodosa. Letztere entwickelt sich aus einer Struma basedowina und der Struma nodosa. Die Schilddrüse letztere aus der Struma basedowina.

c) Pathologische Anatomie vom pathologisch anatomischen Gesichtspunkt aus unterscheiden wir die Struma basedowiana und die Struma basedowifica. Erstere entwickelt sich aus einer bis zum Zeitpunkt der Erkrankung normalen gebauten Schilddrüse letztere aus einer kropfig veränderten. Die Größe und das Gewicht der Struma basedowiana sind in der Mehrzahl der Fälle auf das 2—fache der Norm gesteigert. Makroskopisch fällt die hellere Bläue bis gelbliche Farbe und eine größere Kompaktheit des Gewebes auf. Histologisch finden sich alle die Zeichen die wir heute als Ausdruck einer gesteigerten Funktion ansehen. S. 142) Das Follikelepithel ist zylindrisch oder kegelförmig, schlauchförmig und wird kollabiert. Die Follikel erscheinen kleiner, schlauflumen vor. In dem Zwischenräume zwischen den Follikeln finden sich alle mehr oder weniger Anhaufungen von Lymphocyteninfiltraten sowie ein großer Reichtum an Blutgefäßen. Das Kollid ist schlecht färbbar und kann völlig fehlen. Im Inneren der Follikel finden sich reichlich abgestoßene Epithelen ausgeprägt. Bei der Struma basedowifica entwickeln sich diese Veränderungen nur an einzelnen Stellen. Meist liegt eine Struma diffusa colloides (Kreuzknoten) als 3. Form kennen wir noch das toxische Adenom (toxic goitre) (Kreuzknoten). Sicherer Toxikose finden sich in der Schilddrüse gleich stark reiche Knoten mit gut erhaltenem Follikelgewebe. beruht lediglich auf der Atrophie des Follikelgewebes. genetische Bedeutung.

Die Ursache dieser Knoten schwanden
Die Thymusdrüse und das lymphatische Gewebe sind sehr häufig vergrößert. Es handelt sich nicht um eine Thymushyperplasie, sondern um eine Hyperplasie (Häszsár). Die Befunde am Herzen lassen keine Parallelen zu den klinischen Erscheinungen erkennen und bedürfen der Aufklärung der Klinik, daß der Tod fast immer die Folge eines Versagens des Herzens ist nicht zureichend. Der Herz ist etwas nur in der Hälfte der Fälle vergrößert und zeigt intonante Gewichte. Diese Tatsache erklärt, warum nicht schwer Herzerkrankungen roll rückwärts vorhanden sind. Diese Tatsache erklärt, warum nicht schwer Herzerkrankungen Herz durch die Thymusdrüse zu Tode geht. Wahrscheinlich wird die normale in der Falle im Herzen Veränderungen degenerativ entzündlich Natur die er aber ins gesamt zur Erklärung der Insuffizienz ampend!

sprechen I BAKER hat diese Theorie einer eingehenden Kritik unterzogen Die Steigerung des Sauerstoffverbrauches bei Ruhe das entgegengesetzte Verhalten beim Violem lassen sich durch die Empirische Auffassung nicht erklären Auch die anatomischen Unterlagen wurden zunächst nicht bestätigt (I BAKER) Es darf nicht übersehen werden daß zwischen der Steigerung der Verbrennungen und dem Kreislauf auch in der Norm immer eine feste Relation besteht die auf eine zentralnervöse Verknüpfung zwischen der Steigerung der Regulationen gleichgeschaltete aber nicht direkt voneinander abhängige Vorgänge e) Atiologie Für die Entwicklung der Basedow Krankheit hangige Vorgänge sind von Bedeutung Die äußeren Ursachen und die äußere Ursache Bei le position krankheitsauslösend und Nachkriegszeit ist die Erkrankungszahl an Basedow nicht gestiegen Worin das konstitutionelle Moment begründet ist ist schwer zu sagen Nach der oben gegebenen Auffassung dürfen wir es in erster Linie in einer Schwache bzw Überempfindlichkeit der nervösen und hormonellen Regulation erblichen Stigmatisierung (von thyreotoxischen Konstitution (BAKER) oder vegetativen Arthritis BORDIARDT) Die französische Schule spricht von einem drucke umschreiben sehr nahe verwandte Zustände Die Menschen gehören mehr dem passiven Habitus bzw pykischen Formenkreis an Atheniker erkranken sehr viel seltener Die betreffenden Menschen sind sehr reizbar ängstlich und Stimmungen unterworfen Sie haben eine zarte gut durchblutete Haut neigen zum Schwitzen zeigen identischen Darmographismus und eine starke Labilität ihrer Psyche Psychische und hysterische Reaktionen und eine starke Labilität tische Apparat ist hypertrophisch Die Thymusdrüse persistiert lange Im Blut besteht eine relative Lymphocytose und eine Neigung zur Anämie Kennzeichnend ist weiter die Empfindlichkeit gegenüber Jod bzw Schilddrüsensubstanz Der Unterschied gegenüber dem Normalen liegt in der stärkeren Ansprechbarkeit des vegetativen Nervensystems

Die Bedeutung der Konstitution geht eindeutig aus dem Studium der Familien Basedow Kränker hervor Wiederholt sind Berichte in der Literatur niedgelegt in denen die Erkrankung bei Geschwistern oder durch mehrere Generationen verfolgt werden konnte Außer der Basedowischen Krankheit finden sich Hyperthyreoidismus mit allen Übergangsformen bis zum ausgeprochenen Basedow neurotische und psychische Störungen Dialekt Licht und Fett auch Nach LEVZ erfolgt die Vererbung dominant geschlechtsbegrenzt Bei erbgleichen Zwillingen wurde das Auftreten eines Morbus Basedow auch in verschiedener Umgebung beobachtet

Zu dieser Konstitution müssen äußere Schädigungen — in manchen Sippen mehr in anderen weniger — hinzutreten um einen Morbus Basedow auszulösen Psychische Fregungen spielen eine sehr große Rolle Schreck Angst Sorgen oder chronisch das Affektleben in Mitleidenschaft zieht kann einen Basedow zur Folge haben Nicht die Schwere des psychischen Traumas ist ausschlaggebend sondern die Intensität mit der es empfunden wird An der Bedeutung dieser Momente für die Krankheitsentstehung ist nicht zu zweifeln Wir müssen uns vorstellen daß die psychischen Insulte über die Schilddrüse bewirken das vegetative System die vermehrte Sekretion der Schilddrüse bewirken das unfallrechtlich ist dieser Zusammenhang anerkannt Es wird die nicht

immer leichte Feststellung gefordert, daß vor dem fraglichen Ereignis keine manifeste Erkrankung vorlag und daß sich diese unmittelbar an das Trauma entwickelt hat

ein Basedow entwickelte Die Röntgenbestrahlung gutartiger Kropfe hat ge

Infektion ist dabei ohne Bedeutung Lediglich die Schwere der Erkrankung hat einen Einfluß Während sich diese Änderungen in der Mehrzahl der Fälle wieder zurückbilden können sie in einigen wenigen bei entsprechender Disposition bestehen bleiben und zu einer Basedow-Erkrankung führen In diesem Zusammenhang sei auch die bei schweren Infektionen gelegentlich auftretende Thyreoiditis erwähnt Sie führt zu einer schmerzhaften derben Schwellung der Schilddrüse Die Haut über der Schilddrüse ist gespannt und gerötet Es kommt selten zu eitrigen Einschmelzungen Die Schwellung bildet sich meist nach einigen Tagen wieder zurück Auch hier braucht sich kein Basedow zu entwickeln

Unter den Infektionskrankheiten spielen die Angina und der Gelenkrheismus die überwiegende Rolle Diese Beobachtung muß immer wieder dazu auffordern bei allen Basedow-Kranken die Tonsillen und den Nasen-Rachenraum einer eingehenden Inspektion zu unterziehen Die Behandlung einer chronischen Infektion ist schon häufig einen Schritt weiter als die von dem Stadium der Infektion abhängt Im Tertiärstadium treten diffuse interstitielle Entzündungen und Neubildungen auf Eine spezifische Kur bessert die Erkrankung Die Jodmedikation bei der Syphilis führt nur selten zu einem Jodbasedow Eine tuberkulöse Erkrankung der Schilddrüse ist sehr selten eine Kombination von chronischer Tuberkulose und Basedow dagegen häufiger

Der Jodbasedow der durch Joddarreichung ausgelöst wird wird vorwiegend in Kropfgegenden beobachtet Die großen individuellen Unterschiede in der Empfindlichkeit wurden bereits betont $\frac{1}{2}$ mg Jod pro Tag das ist etwa das fünffache der Tagesdosis ist die kleinste schädliche Dosis bei Disponierten $\frac{1}{8}$ der Kranken sind Frauen

In Wien und Freiburg sind Jodbasedows in der letzten Zeit in steigender Zahl beobachtet worden Die Jodmedikation ist eine endemische Verkröpfung Alle Patienten sind Disponenten ebenso Patienten zurzeit der Pubertät und des Klimakteriums Disponiert

Symptome statt des braucht aber nicht das vollständige Bild des Basedow zu zeigen Augensymptome sind bei dem Jodba Jodempfindlichkeit zu steigen In der Regel erst nach dem 40. Lebensjahre auf Die Art der Jodzufuhr ob parenteral durch Pinzelung Spritzen oder in einer sonstigen Form ist gleichgültig Wenn man erstaunlich zu sehen wie häufig Jodbasedows eine Jodmedikation festge 1. MAY waren unter 1000 Fällen

nur 2—3 die keine Jodanamnese hatten. Man sollte daher mit jeder Jodmedikation sehr vorsichtig sein. Jodsalz ist nur in Kropfgegenden von Vorteil. In anderen aber ein Unfug! Auch durch Schilddrüsenmedikation läßt sich ein Basedow provozieren, doch schwinden die Symptome nach Fortlassen der Medikation meistens rasch.

Das Carcinom der Schilddrüse kann ebenfalls zu Basedow Symptomen führen. Es entwickelt sich vorwiegend in Schilddrüsen in denen vorher bereits degenerative Prozesse stattgefunden haben, d. h. also in erster Linie bei Kropfträgern. Die Häufigkeit wird bei diesen auf 3—6% beziffert. Die maligne Entartung führt aber nur relativ selten zur Basedowifizierung.

f) Formen der Thyreotoxikosen. Bereits in der Einleitung zu diesem Abschnitt wurde darauf hingewiesen, daß es heute noch nicht entschieden ist, ob wir berechtigt sind in der großen Gruppe der Thyreotoxikosen prinzipiell verschiedene Krankheitsbilder — den Hyperthyreoidismus den Morbus Gravis Basedow und das toxische Adenom — zu unterscheiden. Für die Sonderung des Morbus Basedow sind besonders eingetretene BIEDL, ASCHOFF, JOSEF, DE JONG, MARINE, PLUMMER, WEGEL, SALERBACH, SIEBECK u. a. Für eine einheitliche Auffassung mit nur graduellen Unterschieden sprechen sich EPPINGER, J. BAUER, v. BERGMANN u. a. aus.

Für die Sonderstellung insbesondere des Morbus Basedow können sich folgende Gesichtspunkte anführen. Der Morbus Basedow ist dadurch gekennzeichnet, daß er eine bestimmte Konstitution zur Voraussetzung hat. Bereits die prä mortale Persönlichkeit zeichnet sich durch nervös hysterische Züge aus. Auch in dem Bild der ausgeprägten Erkrankung überwiegen nervöse und psychische Symptome. Der Exophthalmus findet sich in 90% der Fälle. Tachykardie und Tremor sind immer vorhanden.

Das toxische Adenom dessen Sonderstellung besonders von amerikanischen Autoren betont wurde zeichnet sich durch ein leichteres klinisches Bild aus. Man kann den Strumaknoten häufig fühlen. Der anglistische Gesichtsausdruck und die Augensymptome fehlen. Die Kreislaufsymptome sind nur angedeutet vorhanden. Der Tremor ist geringer. Auch Gewichtsabnahme und Hauterscheinungen sind weniger ausgeprägt als bei dem klassischen Morbus Basedow. Kardiovaskuläre Symptome stehen im Vordergrund. Der Grundlege ist stärker erhöht als dem klinischen Eindruck entspricht. Der Grundlege ist in der pathologisch anatomischen Teil erwähnt wurde entwickelt sich im Zusammenhang mit dem Jod. Die Struma basedowifera und die Ansprechbarkeit auf Jod ist mäßig. Der Thyreoidismus ist gekennzeichnet durch das Fehlen des Exophthalmus durch eine geringfügige Umsatzsteigerung und dadurch, daß nur wenige Symptome des Vollbasedows vorhanden sind. SIEBECK betont, er habe nie gesehen, daß ein Thyreoidismus in einen echten Basedow umgeschlagen sei.

Wenn wir noch einmal auf die oben gegebene Einteilung zurückgreifen, wäre bei primärem Sitz der Erkrankung in den nervösen Zentren ein sog. ex. Basedow die Folge. Bei primärem Sitz in der Schilddrüse ein toxisches Adenom bzw. eine Struma basedowifera und bei primärem Sitz in der Hypophyse ein klimakterisches Basedow. Diese Auffassung hat gegenüber der bisherigen noch besprochenen Lage ist sowohl die Gemeinsamkeiten als auch die Verschiedenheiten der Krankheitsgruppe der Thyreotoxikosen zu erklären. Gemeinsam ist Überproduktion an Thyroxin. Diese führt bei den verschiedenen Formen der gleichen Symptomen so daß sich die Grenzen verwischen und es

gegenüber Sauerstoffmangel, das Auftreten einer Komplementbindung reaktion und andere. Ein erhöhter Blutjodgehalt, eine einwandfreie Methode unter Berücksichtigung aller in Frage kommender Fehlerquellen vorausgesetzt, spricht für einen Morbus Basedow. Ein normaler Befund spricht nicht gegen das Vor-

apeutischen Maßnahmen, wie das Auftauchen neuer Behandlungsmethoden und neuer Medikamente, zeigen an, daß es eine restlos befriedigende Therapie nicht gibt. Außerdem ist die Beurteilung therapeutischer Erfolge beim Basedow sehr schwierig und nur mit größter Kritik durchführbar. Der Basedow gehört zu den Krankheiten, die keinen typischen Verlauf aufweisen und bei denen zu jeder Zeit auch spontane Besserungen möglich sind. Die allgemeinen Maßnahmen, die psychische Beruhigung und die Verbringung in ein anderes Milieu sind häufig allein

als solch
halten

mit Ausnahme des Körpergewichtes, das psychische Milieu sehr wichtig ist. Ein Absinken des Grundumsatzes kann allein durch die Gewöhnung an die Untersuchungsmethode bedingt sein. Ein einzelnes Symptom kann und darf also nie Maßstab für die Erfolgsbeurteilung sein. Ausschlaggebend ist das gesamte klinische Bild in allen seinen Einzelheiten. Die Höhe des Grundumsatzes eine einwandfreie Bestimmung vorausgesetzt ist neben dem Verhalten des Körpergewichtes sicher ein sehr zuverlässiger Maßstab.

Die Grundlage einer jeden Therapie ist die *Vorsorge für möglichst günstige Unter-
n und*

Bei der Behandlung eines jeden Basedow Kranken ist es außerordentlich wichtig, dafür Sorge zu tragen, daß das gesamte Milieu, in dem der Kranke sich befindet, so geartet ist, daß alle psychischen Traumen und Möglichkeiten einer Erregung auf ein Mindestmaß reduziert werden. Die gesamten Lebensbedingungen des Kranken müssen dem Arzt vertraut sein, er hat danach seine Entscheidung zu treffen, ob es nicht zum mindesten für den Beginn der Behandlung ratsamer ist, den Kranken in ein anderes Milieu, d. h. in ein Krankenhaus oder in ein Sanatorium zu versetzen. Die Abwesenheit von den häuslichen Kreise unvermerkt manchmal schon Wunder wirkt nicht in einem großen Saal sondern in ein Einzelzimmer. Wenn die Unterbringung im Einzelzimmer nicht möglich ist, so ist auf die Auswahl der Mitpatienten der allergrößte Wert zu legen. Alle Schwerkranken, zumal wenn bei ihnen Todes-

raten werden Sie bedeutet für die Patienten eine zu starke seelische Belastung und Alteration. Nichtsdestoweniger bedarf jeder Kranke von Seiten des Arztes gerade auch in psychischer Hinsicht einer unbedingten Fürsorge. Eine eingehende Aussprache und Unterhaltung über die ganzen Lebensumstände und Klärung der persönlichen Verhältnisse der Kranken ist dringend erforderlich. Liegen der Erkrankung seelische Konflikte als auslösende Ursache zugrunde, so können ein verständnisvolles Eingehen auf diese bereits die Heilung bedeuten. Auch wenn die Erkrankung nicht in seelischen Konflikten ihre Ursache hat, ist ein besonderes Eingehen auf alle Wünsche und Sorgen immer notwendig. Jeder kleine Eingriff jede Blutentnahme und jede Stoffwechseluntersuchung kann der Anlaß zu heftiger Erregung werden, wenn er nicht kurz vorher mit dem Kranken besprochen und evtl. seine Notwendigkeit begründet wird. Nichts ist für den Basedowiker schädlicher als alle plötzlichen Überraschungen. Es gibt kaum eine Krankheitsform, bei der der Arzt so häufig mit dem Kranken zusammenstoßen kann, wie bei dem Basedow. Man hat über die an Gewunden reaktionslos verübergehen. Es gibt kaum eine Krankheit, bei der ärztlicher Takt und ärztliches Einfühlungsvermögen so notwendig sind und so wesentlich zur Heilung beitragen wie beim Basedow. Man hat über gute Erfahrungen mit einer hypnotischen Behandlung berichtet. Bettruhe bzw. starke Reduktion aller Körperbewegungen um den Mehrverbrauch von Kalorien auf ein Mindestmaß zu beschränken ist eine weitere wichtige Maßnahme. Allerdings nur schwer durchführbare Maßnahme. Hier kommt man besonders zu Beginn einer Behandlung ohne Sedativa und für die ersten Nächte ohne Schlafmittel nicht aus.

Besondere Aufmerksamkeit müssen wir der Ernährung widmen. Der hohe Kalorienverbrauch erfordert eine entsprechend hohe Kalorienzufuhr. Es ist eine alte Erfahrungstatsache, daß Basedowiker Fleisch insbesondere schlecht vertragen. Es ist wahrscheinlich, daß dies mit der durch Eiweiß bedingten Stoffwechselsteigerung im Zusammenhang steht. Eine völlig eiweißfreie Ernährung ist nicht erforderlich. ABELLY und WISS empfehlen in erster Linie Milch, besonders in Form von Quark, Sauermilch oder Kefir. Auch Sojaeiweiß hat sich bewahrt. Muskelfleisch ist zu widerraten oder Kefir. Auch Sojaeiweiß hat als Eiweißträger gegeben werden können. Auch Sojaeiweiß hat wenig, sondern hat auch eine direkte antithyreotische Wirkung. Es wird von vielen Basedowikern auch in erstaunlich großen Mengen ohne Schwierigkeiten vertragen. Als Hauptfettträger kommen in erster Linie Sahne und Butter in Frage. Die Grundlage der Ernährung bilden aber die Kohlenhydrate, die in jeder Form verabreicht werden können. Durch Gemüse, Obst und Fruchtsäfte wird die Kost wirksam ergänzt und gleichzeitig für die erforderliche Vitaminzufuhr Sorge getragen. In der näheren Ausgestaltung der Kost kann man den persönlichen Wünschen der Kranken weitgehend Rechnung tragen. Dies wird sich insbesondere dann empfehlen, wenn nicht ein Heißhunger vorliegt, sondern ein Appetitmangel. Bei den Kranken mit Heißhunger besteht häufig Veranlassung ein Zuviel zu bremsen. In der letzten Zeit ist von verschiedenen Autoren vor einer Überernährung gewarnt worden (v. NOORDEN, MORAWITZ). Es wurde empfohlen, Perioden knapper Ernährung auf Grund eigener Erfahrungen mochte ich raten. Mehlpeisen einzuschreiben. Wenn ein starkes Bedürfnis nach Nahrungsaufnahme nicht zu schematisieren bis zu einer gewissen Grenze ruhig statgeben. Es ist nicht zu scheuen, wenn man diesem bis zu einem gewissen Grade ruhig statgeben. Es ist immer wieder erstaunlich zu sehen, wie gut auch relativ große Fettmengen von solchen Kranken vertragen werden. Erbrechen oder Durchfälle sind kein Grund, die Ernährung irgendwie umzustellen oder etwa auf eine Schonungskost

kann Von so entscheidender Bedeutung wie etwa der Hochgebirgsaufenthalt für den Tuberkulösen ist er für den Basedowiker nicht Auf welche Weise er günstig einwirkt, ist umstritten Möglich, daß die sauerstoffärmere Luft oder die Verbringung des Kranken in eine Landschaft, in der der Basedow spontan nicht vorkommt, günstige Bedingungen für die Heilung schaffen

Milieuwirkung
Therapie aufbaut

in Frage kommenden Sedativa die erste Stelle ein Von solchen seien genannt Die Mixture nervina, Adalin, Baldriandispert, Hovaletten u a NOTHMANN empfiehlt die Bromwirkung durch Zusatz von etwas Codein zu verstärken Abasin und Neodorm wurden des weiteren empfohlen Von den Antineuralgica ist wenig Erfolg zu erwarten Von ERPINGER u a wurden Arsenpräparate empfohlen, z B das Atoxyl, evtl auch in Kombination mit Jod Auch dem Chinin wurde eine stoffwechselnkende Wirkung zugeschrieben, besonders in Kombination mit

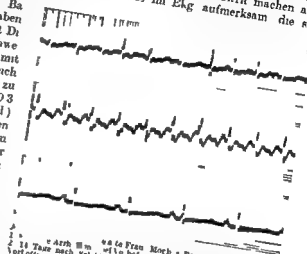
tiven Systems dämpfen Ergotamin und Belladonna wurden schon seit Jahren

des Basedows mit allerbestem Erfolg eingeführt worden Es kommt nicht nur zu einer Herabsetzung der Erregbarkeit, sondern auch zu einer Besserung des vegetativen Systems, zu einem Gewichtsanstieg und einem Abnehmen der Schweißsekretion Die Schule glaubt daher, daß hier nicht nur ein Symptomaticum, sondern ein spezifisch wirksames Mittel vorliegt, das die Tätigkeit der Schilddrüse durch Herabsetzung der Erregbarkeit der vegetativen Zentren dämpft Die Wirkung des Präparates hielt in manchen Fällen auch nach Fortlassen des Medikamentes an Dieser Auffassung über die Wirksamkeit hat neuerdings HOFF widersprochen, der ebenfalls gute Erfolge erzielte, aber nicht glaubt, daß hier ein Specificum vorliegt Abgesehen von der theoretischen Deutung ist an der Tatsache, daß Prominal ein sehr wirksames Mittel bei der Basedowschen Krankheit ist, kein Zweifel Es wird empfohlen, die Behandlung in Form eines Stoßes (3mal tagl 1 Tabl zu 0.2 g während 3—7 Tagen) mit einigen Tagen Zwischenraum durchzuführen Bei Besserung geht man mit der Dosis auf die Hälfte bis ein Drittel zurück

Außer der allgemeinen psychischen und vegetativen Erregbarkeit bietet der Basedow Kranke noch eine Reihe weiterer Symptome, die symptomatische Behandlung erfordern In erster Linie bedarf der Kreislauf unserer ständigen Aufmerksamkeit Eine Herabsetzung der Tachykardie durch medikamentöse

Maßnahmen ist meist nicht möglich. Chinin und Chinidin versagen bei den Rhythmusstörungen nahezu immer. Über gelegentliche Erfolge wurde nur bei Extrasystolen berichtet. Ist eine Dekompensation des Kreislaufes eingetreten, so kann man zu Digitalis greifen. Man muß sich nur darüber klar sein, daß das Basedow Herz meist schlecht anspricht und daß die Spanne zwischen therapeutischer und toxischer Dosis eingeeengt ist. Eine Senkung der Herzfrequenz ist nie zu erreichen. In dem Maße wie sich die Grundkrankheit bessert, bessert sich auch die Ansprechbarkeit auf Digitalis. SPANO und KORTH machen auf eine muldenförmige Senkung des ST Intervalls im EKG aufmerksam, die sie besonders häufig bei mit Digitalis behandelten Basedowkern gesehen haben.

Beste Erfolge als mit Digitalis habe ich bei schweren Dekompensationen mit Strophantin gesehen. Auch hier muß man vorsichtig zu etwas größeren Dosen (0,3 bis 0,4 mg 1 bis 2 mal tagl.) greifen. Bei der gesamten Kreislauftherapie muß man sich immer darüber klar sein, daß kein Mittel den Kreislauf so rasch und nachhaltig bessert wie die Beeinflussung der Grundkrankheit insbesondere durch die Operation (s. Abb. 47). Bei der Operationsvorbereitung hat es sich als zweckmäßig erwiesen, die Jodtherapie mit Chinidin und Digitalis zu kombinieren. Bestehen noch postoperative Rhythmusstörungen, so sprechen diese auf Chinin gut an (PARADE) (s. Abb. 48).



1. v. Arrh. Mm. 10.10.34 Frau Korth s. Basedow. Q U + 67 s.
2. 14 Tage nach 1. EKG. 11.10.34. Sie ist nun Frequenz 140 pro Min. te
3. Vorfreig. ent. 200 pro Min. aufte. Ventr. kelt. eq. 140 pro Min. te
4. Horma. 1. Langamer h. a. h. ythm. s. Die Regulierung wurde
d. reh. postoperat. e. C. 11.10.34. 11.10.34. 11.10.34. 11.10.34.
Minute (N. h. P. 11.10.34)

Unter den spezifischen medikamentösen Maßnahmen unterscheiden wir antithyreoidale und antithyreotrope Stoffe. Hierher gehören eine große Zahl von Substanzen, von denen im Tierversuch nachgewiesen wurde, daß sie die Wirkungen des Thyroxins oder des thyreotropen Hormons bremsen. Damit ist über ihren Wert für die Therapie des Basedow zunächst noch gar nichts auszusagen, zumal diese Effekte zum Teil in dem CUDERVATschen Metamorphoseversuch an der Hautquappe ermittelt wurden. Dieser Test läßt keinerlei Beziehungen zu der Thyreotoxikose des Menschen erkennen. Die therapeutische Bewahrung eines Teiles dieser Stoffe steht daher keineswegs immer in dem rechten Verhältnis zu den experimentellen Ergebnissen. Solche Substanzen sind Jod, Diiodtyrosin, Fluortyrosin, Tierblut und daraus hergestellte Präparate der Vitamine A und C. Insulin, Nebennierenrindenhormon, Fettsäuren, Glykoll, Leberextrakt u. a. Von allen diesen Substanzen ist nachgewiesen, daß sie in irgendeiner oder mehreren Hinsichten die Wirkung des Thyroxins oder des thyreotropen Hormons hemmen. Wie weit sie therapeutisch brauchbar sind, soll anschließend besprochen werden.

Unter diesen Substanzen kommt dem Jod die größte Bedeutung zu. Die Jodtherapie, die bereits in den Zeiten als der Basedow noch mit zu der Gruppe

des Kropfes gezählt wurde, durchgeführt wurde, geriet durch die Schäden, die sie hervorrief, in Verruf, bis sie durch NEISSER und FLUMMER wieder erneut auflebte. Diese Autoren zeigten, daß sehr kleine Joddosen eine zweifelsfreie Besserung aller

5 Tropfen einer

3mal 10—30 Trc

Jodkali 10,0, Aq

steigern bis auf

Jod) Nicht jeder Fall ist für eine Jodtherapie geeignet. NEISSER empfiehlt sie in erster Linie für die Fälle, in denen bei längerer Krankheitsdauer Gewichtsverlust, Augen- und Herzsymptome nicht allzu ausgeprägt sind. Die amerikanischen Autoren berichten, daß der *exophthalmic goiter* gut, der *toxic goiter* (toxisches Adenom) schlecht auf die Jodtherapie anspricht. Die Wirkung der Jodbehandlung tritt rasch ein. Die nervösen Symptome gehen zurück, das

behandlung heute von fast allen Autoren widerraten. Sie ist nur zur Operations-

Aufbau von Thyroxin verwandt. Das ist die Phase der günstigen Einwirkung. Sind jetzt die Bestände in der Schilddrüse aufgefüllt, so kommt das Jod in den Kreislauf und wirkt jetzt fördernd auf die Bildung des thyreotropen Hypophysenhormons, wodurch eine Verschlechterung des Zustandes bewirkt wird (LOFFER).

Ob die in den letzten Jahren eingeführte Behandlung mit *Dijodtyrosin* um Grunde n stoff des kung zul

Verschlechterungen als Folge einer Dijodtyrosinbehandlung sehr selten sind und die Kranken nicht wie beim Jod refraktär werden, spricht dafür, daß Jod und Dijodtyrosin in ihrer Wirkung auf den Basedow nicht völlig identisch ist. So kann die Behandlung mit Dijodtyrosin auch ohne nachfolgende Operation durchgeführt und empfohlen werden. Man beginnt mit 4mal 25 mg und steigert, wenn es erforderlich ist, bis zu einer Gesamttagesdosis von 300 mg. Nach 2 bis 3 Wochen empfiehlt es sich, eine Pause von 2—3 Wochen einzuschalten. Be-

Handlung der ganz schweren intravenös geben. BERNHARDT Traubenzucker während 2 bis

Bayer empfiehlt 200—300 mg Diodotyron intravenös pro Tag. WESTERMANN zur Behandlung der postoperativen Krise Infusionen von Traubenzucker und Kochsalz denen PLUMMERsche Lösung täglich 300—400 mg Jod zugesetzt wird. Alle anderen Maßnahmen wie Sedativa Eublast usw. sind dringend erforderlich. HÄNDEL hat in zwei Fällen schwerer postoperativer Krisen Ausgezeichneten von intravenösen Injektionen von Calciumchlorid Mischung von Pyramiden mit Chinidin gesehen. GOLDENBERG berichtet 1928 über den Fluorreichtum der Tropfzucker und erprobte Fluor Natrium. Die Erfolge des 3 Fluortyrons durch MAY und LITKE das als Iardion führten zu der Einführung des 3 Fluortyrons durch MAY und LITKE das als Iardion im Handel ist und dem Fluor Natrium an Wirksamkeit überlegen sein soll. Es ist frei von Nebenwirkungen und wird in Dosen von 1 mg täglich gegeben. Das bisher vorliegende Beobachtungsgut ist für ein endgültiges Urteil der Wirkungen des Pardonons noch zu gering.

Auf Grund der Beobachtung daß in jedem Blut Stoffe vorhanden sind, welche die Wirkungen des Thyroxins im Tierversuch hemmen — Blut bezeichnete sie als Katechine — werden schon seit längerer Zeit Präparate in die Therapie eingeführt die diese Bremswirkung therapeutisch ausnutzen. Das Antithyreoidin von Moebius war das erste derartige Präparat — das jüngste ist das Thyronorman —, So interessant und einleuchtend vom theoretischen Gesichtspunkt auch derartige Präparate sind, so haben sie doch in praktischer Hinsicht nicht dazugehalten was man theoretisch erwarten konnte. Die Tierblutbehandlung mit Solvitren nach BRER beruht nicht nur auf der Verfolgung derartiger Hemmungsstoffe sondern auch auf einer unspezifischen Reizwirkung. Auch die Erfolge dieser Behandlung sind sehr umstritten. Neben positiven finden sich restlos negative Urteile.

In der letzten Zeit wurden auch die Vitamine in die Therapie des Basedow eingeführt. Für das Vitamin A (EVFINGER und GOTTlieb u a) konnten im Tierversuch antithyreotoxische Wirkungen nachgewiesen werden. WENDT berichtet über gute klinische Resultate. Er gab täglich 30—50 Tropfen Vogan das entspricht 145000—240000 Einheiten Vitamin A. Die Therapie muß über Wochen durchgeführt werden. Von anderer Seite wird über Mißerfolge berichtet doch hat die Therapie bis in die neueste Zeit verfechter gefunden. Amerikanische Autoren dosieren noch höher und geben 200000—400000 Einheiten Vitamin C (SIMKINS) täglich. Vitamin C senkt wie Löhr fand den Blutjodspiegel und wirkt günstig auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Löhr behandelte Basedow-Fälle mit 3 mal 50 mg Vitamin C täglich während 6—12 Wochen. In der Hälfte der Fälle fand er eine Besserung des Allgemeinbefindens und ein Absinken des Blutjodspiegels. Auch über diese Therapie läßt sich ein endgültiges Urteil noch nicht abgeben. Die relativ hohen Vitamingaben und die lange Behandlungsdauer ist erforderlich, um sie recht kostspielig zu machen.

Unter den Hormonen hat man Insulin und Nebennierenrindenzuktrakte therapeutisch versucht. Das Insulin hat keine antagonistische Wirkung zu dem Thyroxin. Es wird insbesondere bei hohen Kohlenhydratgaben in kleinen Dosen zur Therapie empfohlen da es den Glykogenanbau fördert und dadurch im günstigen Sinne auf die Leber einwirkt. Nebennierenrindenzuktrakt hat sich klinisch nicht bewährt. EVFINGER hat zur Behandlung der im Klimakterium sich entwickelnden Form der Basedowschen Krankheit die Behandlung mit Sexualhormonen empfohlen. Er gibt Progynon B oleoform oder Cyren B. Beginn der Behandlung mit langsam steigenden Dosen 3 mal tagl. 1000 i BE Progynon bzw. 3 mal 0.05 mg Cyren B. Dann empfiehlt es sich jeden 3 Tag mit der Dosis um 1000 E bzw. 0.05 mg zu steigern. Das Maximum der Dosis wird erreicht um 1000 E bzw. 0.05 mg zu steigen. Dann wird langsam wieder abgebaut. Es ist wahrscheinlich daß die Einführung des Methylthiouracils geeignet ist die gesamte interne Therapie des Basedow umzustellen. Die Einführung

eine vorausgehende Bestrahlung die Operationsaussichten nicht verschlechtert

lungsziel erreicht ist Namentlich bei Angehörigen der minderbemittelten Schicht bei Hausfrauen deren Arbeit im Haushalt einer Familie nicht entbehrt werden kann fällt das entscheidend ins Gewicht Man wird sich in solchen Fällen sicher sehr viel leichter zu einer Operation entschließen

Die Bedeutung der chirurgischen Therapie des Basedows hat zugenommen

Das Wichtigste ist die richtige Indikationsstellung Die meisten Autoren sind sich darüber einig daß in allen frischen Fällen eine etwa dreimonatige internistische Behandlung zunächst immer gerechtfertigt ist Ist in diesen 3 Monaten keine wesentliche Besserung d h Rückbildung der psychomotorischen Unruhe

Grundumsatzes

Fällen läßt sich

Sie hängt bei

diesen zum Teil von den bereits durchgeführten Maßnahmen zum Teil von der Schwere des Falles ab Der richtige Zeitpunkt der Operationstermins ist für den Erfolg entscheidend Die internistische Vorbehandlung schafft günstige Operationsbedingungen Eine vorausgegangene Röntgenbestrahlung ist kein Gegengrund für die Operation Eine bestehende Arrhythmie oder eine Herzinsuffizienz sind keine Kontraindikationen Es ist oft erstaunlich zu sehen wie rasch gerade Kreislaufstörungen schwerster Art nach operativer Beseitigung der Schilddrüse eine Rückbildung erfahren Auch an die erfolgreichen Schilddrüsenentfernungen bei Herzinsuffizienz und bei Angina pectoris die in den letzten Jahren besonders von amerikanischer Seite durchgeführt wurden sei in diesem Zusammenhang erinnert Bei der Indikationsstellung wird man

Die glücklich durchgeführte Operation führt innerhalb weniger Monate zur völligen Heilung Besonders indiziert ist sie bei dem toxischen Adenom bei dem die Erfolge 100% betragen Auch der Jodlow spricht gut auf die Operation an So bleiben die internistischen Maßnahmen für die leichten bis mittelschweren Formen bezeichnen und solche Fälle der Hyperthyreose bzw monosymptomatische der noch nach einem schweren Hyperthyreose geprägter Basedow vorhegt ein besseres Ergebnis etwa 3 Monaten Dauer nicht erlangen Vorbereitung mit Jod oder Jodpräparaten der meist nach einer raschen Besserung vorgenommen werden in gehören heute den Chirurgen nicht durch die Möglichkeit der Basedows eine Entfaltung

Das Myxödem des Erwachsenen

vermögen erfordert und die unter gar keinen Umständen irgendwie schematisiert werden kann. Aus diesem Grunde ist es bei der Besprechung der Therapie des Basedows nur möglich, die allgemeinen Richtlinien aufzuzeigen und unter den vielen Möglichkeiten des Vorgehens und der Medikamente, die zur Verfügung stehen die wichtigsten herauszugreifen. Der Rest muß der Erfahrung und dem ärztlichen Können des einzelnen überlassen bleiben. An der Behandlung des Basedows bewahrt sich der gute Arzt!

II. Die Hypothyreosen.

Das Myxödem ist die Folge einer Schilddrüseninsuffizienz. Klinisch können wir 2 Formen unterscheiden je nachdem ob die Schilddrüseninsuffizienz erst im Erwachsenenalter oder im Kindesalter einsetzt. Trophische Störungen herabgesetzter Stoffwechsel und psychische Änderungen sind die Charakteristika der Erkrankung im Erwachsenenalter. In der Jugend und frühen Kindheit treten Wachstumsstörungen hinzu und bei angeborenem Schilddrüsenmangel schwere geistige Defekte.

a) Das Myxödem des Erwachsenen.

Die Erkrankung ist nicht gerade häufig kommt aber in der ganzen Welt und bei allen Rassen vor. Bei Frauen überwiegt sie bei weitem. Unter 150 Fällen waren z. B. 10 Männer und 107 Frauen (HEINZHEIMER) oder unter 145 33 Männer und 113 Frauen (PRIDDER). Verheiratete und kinderreiche Frauen werden häufiger von der Krankheit betroffen als ledige und zwar meistens im 45. bis 60. Lebensjahr. Diese Altersverteilung läßt eine Beziehung zu der Tätigkeit der Keimdrüse bzw. dem Klimakterium erkennen. In England kommt die Krankheit relativ häufig vor in Deutschland bevorzugt sie die Ostseeküste. Es erscheinen auch gewisse Krankheitswellen zu bestehen wie das gehäufte Vorkommen in den Jahren 1872—1888 in England zeigt.

Die Symptome der Krankheit sind folgende: Die auffallendste Änderung findet sich in der Beschaffenheit der Haut. Die Haut ist insgesamt gedunsen, pastös und zeigt ein gelbliches Kolorit. Ihr vermehrter Wasserbestand ist jedoch mit demjenigen bei kardialen oder renalen Öleminen nicht ganz vergleichbar. Bei dem Myxödem ist die Haut so derb und fest daß sich Stellen nur sehr schwer eindrücken lassen und nicht bestehen bleiben. Die Veränderungen finden sich meistens über der ganzen Haut. Bevorzugt sind Gesicht und Nacken. Supraclaviculargruben, Hand- und Fußrücken. Die Augenlider wölben sich sackartig vor dadurch wird die Lidspalpe verengt und das Auge erhält einen monotonen Schnitt. Die Nase ist plump, Wangen und Lippen sind gedunsen. An der Stirn finden sich Falten. Die Gesichtsfarbe zeigt ein leicht gelbliches Kolorit auf den Wangen sind fast immer erweiterte, bläulich schimmernde Venen sichtbar und auch die Lippen sind leicht exanotisch. Durch diese Veränderungen erhält das Gesicht einen ungemein charakteristischen Ausdruck (s. Abb. 49a und b) der durch den stumpfen und interesselosen Blick und das fehlende Mimikspiel unterstrichen wird. Nacken und Hals sind plump und sehr dick und kurz. Die Haut ist des weiteren trocken, rissig und neigt sehr stark zu Schuppenbildung. Sie fühlt sich kühl und rau an. Frostschaden an Händen und Füßen sind nicht selten. Die Schweißbildung fehlt vollständig. Der gelbe Farb der Haut hängt nach FRAMILLA mit einem erhöhten Gehalt des Blutes an Carotin zusammen das ist nicht von der Leber nicht zu Vitamin A aufgebracht werden kann. Sind also lokalisierte Hautveränderungen in dem eben beschriebenen Sinne wurden

gelegentlich auch bei Thyreotoxikosen beobachtet. Vermehrte Pigmentierungen kommen vor, sind aber ebenso selten wie ein Vitiligo.

Die Schleimhäute, besonders die der Mundhöhle, zeigen eine ähnliche Verdickung wie die äußere Haut. Die Zunge ist rissig, vergrößert, trocken und schwer beweglich. Die Taschenbänder des Kehlkopfes werden derber und fester. Die Schleimhäute der Nasen- und Kehlkopf haben, je älter der Patient ist, um



Abb. 49a und b. Myxödem bei 50jähriger Frau. a Unbehandelt, b nach zweijähriger Behandlung mit Thyroidin (Dr. h. C. RASC MANN).

Die eigenartigen Hautveränderungen beruhen nicht nur auf einer vermehrten Wasserablagerung, sondern im wesentlichen auf der Ablagerung einer mucinähnlichen Substanz. Diese hat sich auch in anderen Geweben wie Muskeln, Nieren und im Gehirn gefunden. Sie ist nicht in allen Fällen nachweisbar. Es ist möglich, daß die Ablagerung in Schüben und nur zeitweise erfolgt.

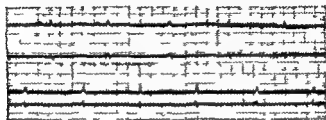
Die Haare werden dünn, spärlich, verlieren ihren Glanz und fallen aus. Alopecie ist häufig; es kann auch bei Frauen bis zur völligen Kahlheit kommen. Der Haarausfall betrifft nicht nur das Kopfhaar, sondern auch die Augenbrauen. SCHMANN beobachtete einmal einen Umschlag in Fuchsgrot, der sich nach Heilung der

Die Nägel werden rissig und brüchig und zeigen Quersfurchen. Die Zähne werden cariös und fallen aus. Entzündliche Prozesse an der Haut sind selten. Häufiger wurden Acne und Ekzem beobachtet.

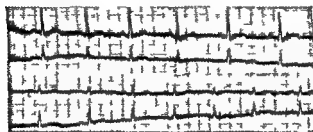
Der Kreislauf zeigt ein sehr eindrucksvolles Verhalten. Die Pulsfrequenz ist deutlich erniedrigt. Es kommen Werte von 45–60 Schlägen in der Minute vor. Die Bradykardie wird auch durch körperliche wie seelische Einflüsse wenig verändert. Eine respiratorische Arrhythmie fehlt immer. Der Blutdruck ist meist

capillaren eine Verschränkung der Ränder so daß manchmal nur die Hohlräume sichtbar sind

Am Herzen ist der Spitzenstoß kaum feststellbar. Die Töne sind leise. Geräusche fehlen. Perkutivisch und röntgenologisch findet sich in ausgesprochenen Fällen immer eine Verbreiterung des Herzens in beiden Richtungen und ein breites Aortenband. Bei der Durchleuchtung fällt die linsame und wurmförmige



a



b

Abb. 60a und b. E. Kardiogramm bei Myxödem. a vor der Behandlung, b bei einer Thyreoidstörung (nach CHESKINAY).

Kontraktion des Herzens auf die sich im Kymogramm deutlich darstellt. Im Ekg fehlen häufig Vorhofzacke und Terminalschwankung des QT Intervall kann verlängert sein (Abb. 60a u. b). Auf Grund einer Literaturzusammenstellung und eigener Beobachtungen geben ÖHLER und VERANSON an daß diese Ekg Veränderungen in etwa $\frac{1}{2}$ der Fälle vorkommen. Bestehen ventrikuläre Extrasystolen so zeigen diese immer eine Terminalschwankung. Die Umlaufgeschwindigkeit des Blutes und die zirkulierende Blutmenge sind herabgesetzt (s. S. 150).

O₂ D₂

und g

Charakteristisch sind ferner auch bei anderen innersekretorischen Störungen vorkommen

Eine Herzmusuffizienz entwickelt sich sehr selten. Sie spricht wie überhaupt alle Symptome prompt und rasch auf Schilddrüsen-therapie an.

Die Atmung ist verlangsamt und oberflächlich. Sie bleibt aber rhythmisch. Lungenerkrankungen oder Neigungen zu Bronchitiden bestehen nicht.

Die Körpertemperatur ist erniedrigt. Die Tages-schwankungen zeigen geringere Differenzen als in der Norm und die Reaktion der Körpertemperatur auf Infekte

Bei dem kindlichen Myxodem müssen wir zwei Formen unterscheiden, je nachdem, ob der Schilddrüsenmangel angeboren ist oder sich erst später ent-

Symptome sind in ihrer Intensität von dem Zeitpunkt abhängig an dem der Schilddrüsenmangel einsetzt (s Abb 53)

1. Symptomatologie. Das *Großwuchs* der Kinder mit Hypothyreoidismus ist stark verzögert. Die Kinder bleiben Zwerge, die pro Jahr nur wenige Milli-

meter wachsen (s Abb 51). Die langen Röhrenknochen sind kurz, plump und fest. Besonders charakteristisch ist das verzögerte Auftreten der Knochenkerne und das Fehlen des Epiphysenschlusses (s Abb 52a u b). Die Knochenkerne an Hand und Fuß können noch bis zum 10. Lebensjahr fehlen. Auch die epiphysären Knochenkerne treten verzögert auf und wandeln sich mitunter nie in Knochen um. An den unteren Diaphysen enden beschriebene GÖTZKY und WIELE dunkle, in regelmäßigen Abschnitten übereinandergelagerte Ringe, die sie als Ausdruck einer periodisch auftretenden thyreogenen Hemmung der Knochenbildung auffassen und als „Jahresringe“ bezeichnen. Am Schädelknochen ist der Fontanellenschluß verzögert. Es sind Fälle beschrieben, in denen im 20. Lebensjahr noch eine offene Fontanelle gefunden wurde. Die starke Einziehung der Nasenwurzel ist die Folge einer mangelhaften Entwicklung des Keilbeines. Die häufig an-



Abb 51 Kindliches Myxodem

gelegten Knochen entwickeln sich normal, so daß der Schädel im Verhältnis zu dem kleinen Rumpf zu groß erscheint und durch die eingesunkene Nasenwurzel die charakteristische Form erhält.

dem Zahnsystem. Die und schlecht entwickelt auf. Doppelte Zahn. Die Zähne stehen weit stark zur Caries.

auseinander,

Die Zunge ist stark vergrößert und ragt etwas aus dem meist geöffneten Mund. Als Folge der vergrößerten Zunge stehen die Zähne nach außen. Der Gaumen ist tiefer und in der Mitte rinnenförmig vertieft. starker Fötus mit reichlichem Speichelfluß.

Die Stimme ist tief. Die Haare und Nägel wachsen langsam. Ähnlich wie bei dem Erwachsenen. Adenoide Wucherungen in der Nase.

Die *geschlechtliche Entwicklung* bleibt stark hinter der Norm zurück. Die äußeren Genitalien sind klein. *Leistenhöden* bzw. *vollg. fehlender Descensus* sind die Regel. Beim Mädchen sind die großen Labien nur unvollkommen ausgebildet, so daß sie die kleinen nicht völlig decken. Der Uterus ist hypoplastisch. Die Menstruation tritt in unbehandelten Fällen nicht ein. Auch die sekundären Geschlechtsmerkmale entwickeln sich nicht bzw. nur unvollkommen. Der Stimmwechsel bleibt aus; ebenso die Sekundärbehaarung. Die Brustdrüse ist äußerlich meist sehr gut entwickelt. Auch das Becken nimmt die weibliche Form an. Der Sexualtrieb entwickelt sich nicht.



Abb. 52a Röntgenbild der Hand eines 8-jährigen Knaben mit Myxödem. Die Knochen sind stark vergrößert und die Gelenke sind verengt. (Nach C. K. K. K.)



Abb. 52b Röntgenbild der Hand eines 8-jährigen Knaben (nach C. K. K. K.)

Am auffallendsten sind die *motorischen und geistigen Defekte*. Die Kinder lernen erst spät ihren Kopf halten und laufen. Der Gang ist watschelnd und unbeholfen. Sie sind *apathisch und unbeweglich*. Die Intelligenz kann bis zur völligen Verblödung herabgesetzt sein. Bei schwersten Graden lernen die Kinder nie richtig sprechen und bringen nur mit rauher Stimme einige unartikulierte Laute hervor. Sie sind *affektiv stumpf* und zeigen keine seelischen Regungen. Bei leichteren Graden sind diese Änderungen geringfügig. Die Kinder einsetzen dem Schilddrüsenausfall sind die *geistige Entwicklung* verspätet beginnt lernen richtig sprechen wenn auch die *hypothyreotischen Kinder* auf Grund ihrer *Körpertemperatur* und *Picnic* schildern die *hypothyreotischen* auf Grund ihrer *hypothyreotischen* Maßnahmen wie folgt: Es bestehen eine *schwere Schädigung* der psychischen Aktivität, *Interessenlosigkeit*, *Aufmerksamkeit* und *Phantasie* während die *auditive Sphäre* eine *schwere Schädigung* ohne eigentliche Beeinträchtigung der Hörvermögen aufweist. *Urteilsbildung* höhere Begriffe, *Bildung* und *aktive Willenskräfte* sind selten zu erreichen. In *manueller Hinnicht*

Bei dem kindlichen Myxodem müssen wir zwei Formen unterscheiden je nachdem ob der Schilddrüsenmangel angeboren ist oder sich erst später entwickelt. Zu den bei dem Erwachsenen bereits geschilderten Symptomen treten bei dem Kind noch eine Hemmung der Entwicklung und des Wachstums und ein cerebraler Defekt hinzu. Diese das kindliche Myxodem charakterisierenden Symptome sind in ihrer Intensität von dem Zeitpunkt abhängig an dem der Schilddrüsenmangel einsetzt (s. Abb. 55).

1 Symptomatologie Das *Großwuchs* der Kinder mit Hypothyreoidismus ist stark verzögert. Die Kinder bleiben Zwerge, die pro Jahr nur wenige Milli-

meter wachsen (s. Abb. 51). Die langen Rohrenknochen sind kurz, plump und fest. Besonders charakteristisch ist das verzögerte Auftreten der Knochenkerne und das Fehlen des Epiphysenschlusses (s. Abb. 52a u. b). Die Knochenkerne an Hand und Fuß können noch bis zum 10. Lebensjahr fehlen. Auch die epiphysären Knochenkerne treten verzögert auf und wandeln sich mitunter nie in Knochen um. An den unteren Diaphysenenden beschrieben GOTZKY und WIELE dunkle, in regelmäßigen Abschnitten übereinandergelagerte Ringe, die sie als Ausdruck einer periodisch auftretenden thyreogenen Hemmung der Knochenbildung auffassen und als Jahresringe bezeichnen. Am Schädelknochen ist der Fontanellenschluß verzögert. Es sind Fälle beschrieben, in denen im 20. Lebensjahr noch eine offene Fontanelle gefunden wurde. Die starke Einziehung der Nasenwurzel ist die Folge einer mangelhaften Entwick-



Abb. 51. Kindliches Myxodem.

Weiter Milchzahn. Auch der Reihen mit persistierenden Milchzähnen sind nicht selten. Die Zähne stehen weit auseinander, sind geriffelt und ausgezackt und neigen stark zur Caries.

Die Zahnsystem. Die Zehen sind schlecht entwickelt. Doppelte Zahn. Die Zähne stehen weit auseinander, sind geriffelt und ausgezackt und neigen stark zur Caries.

vertieft. Es besteht starker Foetor ex ore mit reichlichem Speichelfluß.

Die Störungen der Haare und Nägel sind ähnlich wie bei dem Erwachsenen. Die Haargrenze ist tief in die Stirn herabgezogen. Adenoide Wucherungen in Nase und Rachen sind immer vorhanden.

Die *geschlechtliche Entwicklung* bleibt stark hinter der Norm zurück. Die äußeren Genitalien sind klein, Leistenboden bzw. völlig fehlender Descensus sind die Regel. Beim Mädchen sind die großen Labien nur unvollkommen ausgebildet, so daß sie die kleinen nicht völlig decken. Der Uterus ist hypoplastisch, die Menstruation tritt in unbehandelten Fällen nicht ein. Auch die sekundären Geschlechtsmerkmale entwickeln sich nicht bzw. nur unvollkommen. Der Stimmwechsel bleibt aus, ebenso die Sekundärbehaarung. Die Brustdrüse ist äußerlich meist sehr gut entwickelt. Auch das Becken nimmt die weibliche Form an. Der Sexualtrieb entwickelt sich nicht.



Abb. 52a. Röntgenbild der Hand eines 9-jährigen Kindes mit infantilem Myxödem. Auftragsaufnahme. Verkürzung der Metakarpalia; nur drei Knochenkerne der Handwurste knochen.



Abb. 52b. Röntgenbild der Hand eines normalen 9-jährigen Kindes (nach GERSCHWAGG).

Am auffallendsten sind die *motorischen und geistigen Defekte*. Die Kinder lernen erst spät ihren Kopf halten, sitzen, stehen und laufen. Der Gang ist watschelnd und unbeholfen. Sie sind apathisch und unbeweglich. Die Intelligenz kann bis zur völligen Verblöding herabgesetzt sein. Bei schwersten Graden lernen die Kinder nie richtig sprechen und bringen nur mit rauher Stimme einige unartikulierte Laute hervor. Sie sind affektiv stumpf und zeigen keine seelischen Regungen. Bei leichteren Graden oder erst im späteren Lebensalter einsetzendem Schilddrüsenausfall sind diese Änderungen geringfügig. Die Kinder lernen nicht.

KORNFELD
heilpädagog.

der psychische Mangel. Die Kinder zeigen, Ausdrucksarmut und Phantasie-
mangel. Visuelle Eindrücke werden überwiegend aufgenommen und verarbeitet,
während die auditive Sphäre eine schwere Schädigung ohne eigentliche Be-
einträchtigung des Hörvermögens aufweist. Urteilsbildung, höhere Begriffs-
bildung und aktive Willensakte sind selten zu erreichen. In manueller Hinsicht

Gehör mit normaler Sprache Die Taubheit kann bei larvierten Formen das hervorstechende Symptom sein Der Grad der Hörstörungen geht mit der Schwere der sonstigen Erkrankung nicht parallel Nach den Untersuchungen von SIEBERMANN und VAGER liegt die Ursache für die Gehörstörung in Veränderungen des Mittelohres Entwicklungshemmungen in den corticalen Zentren können auch eine Rolle spielen (FALTA) Die Sprache ist monoton die Artikulation unscharf und verworren Hörvermögen Sprachvermögen und Intelligenz hängen eng zusammen Bei starkerer Gehörstörung und noch leidlicher Intelligenz
Bei r
sehr

Fähigkeiten

Der Gesichtssinn ist meist normal Augenhintergrundsveränderungen fehlen Ein Strabismus kommt nicht selten vor

Der Grundzug der Psyche des Kretins ist der geistige Torpor d. h. der Mangel an Aktions- und Reaktionsbereitschaft in intellektueller wie seelischer Hinsicht (WAGNER VON JAUREGO) DE QUERVAIN schildert den Kretin wie folgt Er läßt jede Unternehmungslust und Aktivität vermissen Er ist ausgesprochen konservativ und beharrlich und hält an allem einmal Erlernen hartnäckig fest Bei komplizierteren Leistungen versagt er In der Schule können Lesen Schreiben und Religion ganz gut eingelehrt werden Das Rechnen stößt aber immer auf Schwierigkeiten Das Festhalten an dem einmal Erlernen zeigt sich auch in einem meist guten Gedächtnis besonders für Personen Das gute Ortgedächtnis wird immer wieder hervorgehoben Auch der taubstumme Kretin findet sich ohne Schwierigkeiten wieder zu seinem Aufenthaltsort zurück Die Hauptquelle des Lernvermögens ist der Nachahmungstrieb Der Kretin zeigt weiter einen ausgesprochenen Sammeltrieb der sich aber häufig auf völlig unsinnige Dinge erstreckt Im Gegensatz zu der sonstigen Trägheit zeigen Kretins gelegentlich Schlagfertigkeit und Mutterwitz

In affektiver Hinsicht sind sie wenig ansprechbar doch zeigen sie für erwiehlte Wohltaten eine deutliche Dankbarkeit und ein gutes Gedächtnis Im
ohne Alltagsorgen
re Zukunft Soweit
r und innere Anteil
rn sehr gering Bei
nicht zu schwer gestörten Frauen etwas größer doch sind auch bei diesen Muttertrieb und Mutterinstinkte schlecht entwickelt so daß etwa vorhandene Kinder in jeder Hinsicht vernachlässigt werden Eine Pubertätsentwicklung mit ihren ganzen seelischen Umstellungen kennt der Kretin nicht wie überhaupt sein Leben sehr gleichmäßig dahingeht ohne das Auf und Ab der Lebensphasen des Gesunden

Zwischen den Kretins mit und ohne Kropf besteht auch in psychischer Hinsicht insofern ein Unterschied als erstere eine allgemeine Herabsetzung der geistig
und in
sind
und Mutterwitz

3 Pathologische Anatomie Für den Kretinismus charakteristische Veränderungen der histologischen Schilddrüsenstruktur gibt es nicht Das gemein

same Kennzeichen der mannigfaltigen Formen sind degenerative Zeichen des Drüsengewebes verbunden mit Atrophie und Sklerose. Bei kropflosen Kretinen findet sich die Schilddrüse stark untergewichtig. Histologisch zeigt sie sehr kleine Follikel Degenerationen im Kern und Protoplasma der Drüsenzellen und eine ausgesprochene Bindegewebsvermehrung. Bei älteren Kretinen findet sich reichlich Fettgewebe als Ersatz des untergegangenen Drüsengewebes. Fast in jeder Drüse finden sich regenerative Epithelwucherungen in Form von kleinen Drüsenbläschen die in ihrem Zentrum Kolloid enthalten. Aus diesen können sich typische scharf begrenzte Adenomknötchen entwickeln. Bei den seltenen Kretinen ist fast immer knotig und nur selten diffus. In dem Epithel der Kropfknötchen kommen dieselben degenerativen Erscheinungen an den Zellen und dieselbe Bindegewebsvermehrung zur Beobachtung wie in der kropffreien Kretine. Schildkruse Kolloide Knoten sind sehr viel seltener. Bei den seltenen Fällen von Struma diffusa handelt es sich meistens um parenchymatöse Strumen mit kleinfollikularem Bau. Klumpen sind diese Fälle leichter und zeigen keine sehr ausgesprochenen Wachstumsstörungen. In der Kretinenschilddrüse sind demnach alle Zeichen einer verminderten doch nicht die einer völlig aufgehobenen Funktion vorhanden. Man darf wohl annehmen daß die Kropfknötchen zum Teil noch in der Lage sind Thyroxin zu bilden und daß sich daher der Unterschied zwischen den Kretinen mit und ohne Kropf erklärt. Auch der Jodgehalt und das Verhalten bei der biologischen Prüfung zeigen so daß die Funktion der Drüse wohl wesentlich herabgesetzt doch nicht völlig aufgehoben ist.

Die charakteristischen Veränderungen des Skelets wurden schon in dem klinischen Teil beschrieben. Histologisch findet sich die Knorpelwucherungszone vermindert bzw. völlig aufgehoben. Die vom Knochenkern ausgehende Ossifikation ist verlangsamt und unregelmäßig. Die Ursache der Deformierungen der Gelenke liegt in Erweichungsprozessen des nicht verknöcherten Knorpels. Die gesamte Befunde am Skelettsystem unterscheiden sich in nichts von der Athyreose.

Die Hypophyse ist vergrößert und zeigt histologisch breite Stränge von Hauptzellen die in ihrem Aussehen an Schwangerschaftszellen erinnern und de gleicht auch hier dem bei Athyreose. Die Thymusdrüse erkennen lassen. Das Bild zurück die Nebennieren sind etwas klein ebenso wie die Leberschilddrüse aber in ihrer histologischen Struktur normal. Der Hoden ist bei jugendlichen Kretinen stark unterentwickelt bleibt auf infantiler Stufe stehen und zeigt später Atrophie in Fibrose. Es kann bis zu einem gewissen Grad zu einer Spermatogenese kommen. Die männlichen Geschlechtsorgane zeigen ebenso wie die weiblichen eine Hypoplasie. Letztere ist aber bei Frauen nie so hochgradig wie beim Mann. Der Eierstock enthält normale Primordialfollikel. Eine gewisse Zahl von Eiern kommt in der Regel zur Reifung. Es besteht aber eine Neigung zur Kleinzahligen Degeneration.

Die Ursache der Schwerhörigkeit liegt in einer Verengung der beiden knöchernen Fenster in einer ungleichen Form und Vergrößerung der Gehörknöchelchen mit zum Teil knöcherner Verbindung untereinander und einer Verkleinerung der Schleimhäute des Mittelohres. Es können aber auch jegliche Veränderungen vermißt werden so daß die Ursache der Schwerhörigkeit sicher auch zum Teil in einer zentralen Störung gelegen sein muß.

Die Gehirngewicht bleibt beim männlichen Kretin unter der Norm beim weiblichen ist es normal. Makroskopisch sind die Änderungen geringgradig bis auf einen Hydrozephalus der reich häufig ist. Histologisch finden sich die Zeichen einer Entwicklungsstörung die in das letzte Drittel der Fetalzeit verlegt werden muß in Kombination mit chronisch regressiven Störungen (LITMAN HOLEN)

7. Therapie. Den Hauptanteil der Therapie des Kretinismus beanprucht die Prophylaxe. Die oben angedeuteten Zusammenhänge zwischen dem sozialen Milieu und den allgemeinen hygienischen Verhältnissen lassen zunächst

waren die Ergebnisse all dieser Bemühungen letzten Endes unbefriedigend.

Die Jodprophylaxe ist heute der wichtigste Faktor im Kampf gegen Kropf und Kretinismus geworden. Wieweit man auch über die Jodmangelkrankheit des Kropfes verschiedener Meinung sein kann, so sind doch rein praktisch gesehen die Erfolge der Jodzufuhr außerordentlich gut. Besonders wichtig ist der Befund von WEGELY, daß die Schilddrüsen Neugeborener von Müttern, die während ihrer Schwangerschaft Jod genommen haben, ein fast normales Bild zeigen und ihrem Gewicht nach der Schilddrüse kropffreier Genden gleichen. Hieraus darf also geschlossen werden, daß die Jodbelastung der Mutter sich günstig auf die Schilddrüse des Fetus auswirkt und in die Entwicklung eingreift, an der wir den Beginn des Kretinismus sehen.

WAGNER VON JAUPEGG hat über eine Jodprophylaxe während der

5. Gravidität ein gesundes Kind

60—120 g, das ist etwa 1—2 g

die Beobachtungen in der Schwangerschaft

postnatale Jodzufuhr mit täglichen Jodgaben von 150—450 g von Bedeutung. Über die Erfahrungen mit Jodkochsalz (5 mg pro Kilogramm) läßt sich noch kein abschließendes Urteil abgeben, doch steht nur so viel fest, daß durch die Vollsalz kein Schaden gestiftet wurde, wie es bei hohen Joddosen möglich war, auch tatsächlich geschehen ist.

Da der Kretinismus kein Erbklein ist, erubrigt sich eigentlich die Forderung der Sterilisation. Es sei denn, daß man Halbkretine — Vollkretine sind sowie nicht fortpflanzungsfähig — an der Erzeugung von Nachkommen schaft hindern will, da sie nicht in der Lage sind, ihre ertl. normalen Kinder richtig zu erziehen.

Die therapeutische Beeinflussung des bereits ausgebildeten Kretins ist schwierig. Erzieherische Maßnahmen ermöglichen im bescheidenen Rahmen aus den Kranken existenzfähige Menschen zu machen, doch bleiben die Erfolge immer sehr begrenzt. Auch die Beeinflussung der Kranken durch Schilddrüsentherapie ist nicht allzu ausreicher, da die einmal durch Entwicklungsstörung bedingte intrauterine bedingte Störung nicht mehr rückgängig gemacht werden kann. Auch die früher vielfach versuchte Drüsenimplantation hat zu keinen Resultaten geführt. In erster Linie kann man mit einer Rückbildung der morphologischen Symptome rechnen. Ähnlich wie bei der Athyrose ist auch hier das Einsetzen einer möglichst frühzeitigen Therapie zu fordern. WAGNER VON JAUPEGG hat als erster eine orale Schilddrüsenbehandlung des Kretinismus mit 0,5 bis 1,0 g durchgeführt. Er beobachtete einen Rückgang der myxödematösen Symptome und eine teilweise Aufhebung der Wachstumsstörung. Bis zu einem gewissen Grad fand sich auch eine Beeinflussung der allgemeinen Regsamkeit und Aktivität, doch ist die Wirkung mit derjenigen beim Myxödem soweit sie die Schnelligkeit des Wirkungseintrittes als auch die Nachhaltigkeit des Erfolges angeht nicht zu vergleichen. Das Gesamtergebnis auch der peroralen Substitutionstherapie ist außerordentlich bescheiden“ (DR. QUEBEN).

D. Therapie und Schilddrüsenhormon.

I. Allgemeine Richtlinien.

In der therapeutischen Anwendung von Schilddrüsensubstanz befinden wir uns auf einem bereits durch jahrzehntelange Erfahrung gesicherten Boden. Die Therapie stößt auf keinerlei Schwierigkeiten wenn über die wichtigsten pharmakologischen Tatsachen die hier noch einmal kurz zusammengefaßt werden sollen Klarheit besteht

Schilddrüsensubstanz ist oral gegeben, voll wirksam Thyroxin nicht in Folge seiner schlechten Wasserlöslichkeit und Resorbierbarkeit. Die therapeutische Breite des reinen Thyroxins ist enger und die Verträglichkeit daher schlechter als die der Schilddrüsensubstanz. Die Wirkungen der Schilddrüsensubstanz und die des Thyroxins tritt nicht sofort ein sondern erst nach Ablauf von 2—3 Tagen. Nach Absetzen der Medikation wirkt sie über Tage bis Wochen nach. Es ist ein Fall von Myxödem beobachtet worden in dem nach einer einmaligen Thyroxinjektion der Grundumsatz anstieg und erst nach 80 Tagen wieder den Anfangswert erreichte. Diese Eigenschaft des Schilddrüsenhormons ist praktisch außerordentlich wichtig da sie zeigt daß nach Absetzen der Medikation doch mit einer sich mindestens über mehrere Tage erstreckenden Wirkung gerechnet werden muß. Die individuelle Empfindlichkeit gegenüber dem Thyroxin ist sehr verschieden so daß sich allgemeine Regeln über die Dosierung schwer aufstellen lassen. Kinder vertragen relativ höhere Dosen als Erwachsene. Durch Schilddrüsenzufuhr wird die Schilddrüse des vermehrten Thyroxin ist nicht möglich. Das stimmt auch mit der Tatsache überein daß bei Überdosierungen beim Menschen die Basedow Symptome meistens nach Absetzen der Medikation wieder völlig schwinden.

Aus diesen Erfahrungen ergeben sich für die Therapie ganz allgemein folgende Richtlinien

- 1 Der Schilddrüsensubstanz ist im allgemeinen gegenüber dem Thyroxin der Vorzug zu geben da sie bei oraler Verabfolgung vollwirksam und die therapeutische Breite größer ist.
- 2 Die Wirkung tritt erst nach einigen Tagen ein und hält auch nach Absetzen der Zufuhr über längere Zeit an. Es muß mit einer Kumulierung gerechnet werden.
- 3 Die Empfindlichkeit ist individuell sehr verschieden so daß Vorschriften über die Höhe der Dosis schwer gegeben werden können.
- 4 Eine Überdosierung führt nur selten zu einer Aktivierung der Schilddrüse und ist daher unschädlich.

Die Frage der Antihormonbildung die uns verschiedentlich beschäftigt hat bedarf auch für die Schilddrüsenbehandlung einer Klärung. BAYER und Mitarbeiter haben gezeigt daß sich in dem Blut von Thyreotoxikosen und von Kranken mit Myxödem die längere Zeit mit Schilddrüsensubstanz behandelt waren eine Komplexbildungsreaktion mit Thyroxin als Antigen auslösen läßt. In weiteren Untersuchungen wurde festgestellt daß diese Reaktion nicht sehr spezifisch ist da eine Gruppe weiterer Substanzen die den Phenolring enthalten auch als Antigen wirkte. Vom praktischen Gesichtspunkt aus kann gesagt werden daß die Bildung von Antikörpern sicherlich nicht so stark sein wird daß sie eine weitere Medikation unwirksam macht. Es ist jedoch eine häufig beobachtete Tatsache daß es bei länger dauernder Schilddrüsenmedikation mit der Zeit nötig wird, die Dosis zu erhöhen. Es ist durchaus möglich daß diese vermehrte Empfindlichkeit mit der Bildung derartiger Antikörper im Zusammenhang steht.

Außer Präparaten die aus der schonend getrockneten Drüse bestehen gibt es solche wie das Elthyran und Novothyral welche die organischen Jodver-

bindungen der Schilddrüse in gereinigter Form enthalten, und schließlich das chemisch reine, synthetisch dargestellte Thyroxin. Der parenteralen Verabfolgung ist nur bei Anwendung von Thyroxin der Vorzug zu geben. Alle Präparate sind biologisch geprüft und zum Teil standardisiert. Die biologische Prüfung bzw. Standardisierung muß heute unbedingt gefordert werden, denn gerade bei der starken individuellen Empfindlichkeit gegenüber der Schilddrüsen substanz ist es unbedingt nötig, daß die in den Handel kommenden Präparate in ihrem Gehalt konstant sind. Einen internationalen Standard gibt es nicht.

Die angewandten Auswertungsmethoden erfahren im Schrifttum eine verschiedene

Tabelle 10 Schilddrüsenpräparate

Präparat	Zusammensetzung	Handelsform	angegebener Gehalt	
			1 Amp	1 Stck
<i>Hergestellt aus der Schilddrüse</i>				
Inkretan	Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen	Tabletten	—	1 Tabl = 2 mg organisch gebundenes Jod
Thyreoides Dispert	Schilddrüsensubstanz nach dem KRAUSE Verfahren verarbeitet	Tabletten	—	5 u 10 E
Thyreoidin MERCK	Getrocknete Schilddrüsensubstanz	Tabletten	—	1 Tabl. — 0,2 Glandula Thyreoides DAB 6 MSE
Thyreoidin Vintres	Getrocknete Schilddrüsensubstanz	Tabletten	—	1 Tabl = 0,2 Gland Thyreoides DAB 6 MSE
Thyroxin Poche	Synthetisches Thyroxin	Ampullen u Tabletten	2 mg	1 mg

II. Spezielle Richtlinien.

a) Die Hormonbehandlung der Hypothyreosen

Es gibt keine medikamentöse Therapie, bei der Arzt und Patient gleichermaßen so schöne, eindeutige und absolut sichere Erfolge erleben wie bei der Schilddrüsenbehandlung des Myxödems. Eine andere Behandlungsmethode als diese erubrigt sich daher. Bei ausbleibendem Erfolg kann man mit Sicherheit sagen, daß keine Schilddrüsenmunderfunktion vorgelegen hat.

Die Dosierung muß zu Beginn hoher liegen als zu den späteren Zeiten der Behandlung. Es empfiehlt sich zunächst mit kleinen Dosen, also etwa 1–2 mal täglich 0,1–0,15 g Schilddrüse zu beginnen. Der erste Erfolg, der sich nach einigen Tagen einstellt, ist neben einer subjektiven Besserung und psychischen

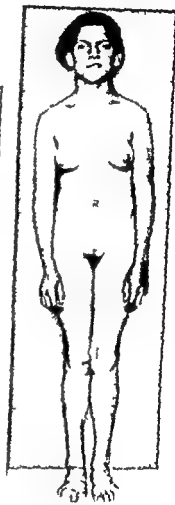
Umstimmung ein Gewichtsverlust. Wenn man gleichzeitig die Wasserauscheidung verfolgt, so kann man feststellen, daß dieser Gewichtsverlust überwiegend die Folge der Entwässerung ist. Es ist immer wieder überraschend, zu sehen, wie die Kranken durch die Behandlung aufleben und sich ändern (s. Abb. 47b). Nach 3—4 Wochen ist im allgemeinen eine Normalisierung zu erzielen. Das Gewicht erhält wieder seinen früheren Ausdruck, die Kranken werden lebhafter, reger und die frühere geistige Leistungsfähigkeit kehrt zurück. Die Haut wird wieder warm, feucht und besser durchblutet. Das gelbliche Kolorit schwindet. Die Pulsfrequenz steigt an, die Haare wachsen wieder, die Stuhlerstopfung ist behoben, kurz, es gibt kein Symptom des Myxoedems des Erwachsenen, das unter der Therapie nicht voll rückbildungsfähig war. Die Dosis muß im einzelnen Fall erprobt und so eingestellt werden, daß sich eine langsame und kontinuierliche Besserung vollzieht. Ohne die subjektiven Symptome bei richtiger Dosis zu beobachten, gibt es doch für die Überwachung der Therapie keinen besseren Maßstab als die Messung des Grundumsatzes. Bei richtiger Dosis soll der nachher durch die Dauertherapie erhalten werden soll laßt sich keine Zahl angeben. Hier ist die subjektive Wohlbefinden ausschlaggebend. Man beobachtet, daß dies häufiger ein Optimum bei leicht erniedrigten als bei normalen bzw. leicht erhöhten Werten zeigt. Für die Dauerbehandlung sind naturgemäß kleinere Dosen erforderlich als für die Reintitution. Diese Dosen müssen in jedem Falle erprobt werden und können dann, ohne Schädigungen zu befürchten, mit Kontrollen in $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ jährigen Abständen als Dauertherapie über Jahre hinweg verabfolgt werden. Bei Überdosierung stellen sich die bekannten Symptome wie Herzklappen, Angstgefühl, ein. Sie schwanden bei Aussetzen der Therapie rasch. Besteht eine starke Empfindlichkeit gegenüber der Schilddrüsensubstanz, so empfiehlt es sich, die Dosis zu vermindern. Obwohl die getrocknete Schilddrüse in der Behandlung im allgemeinen den Vorzug vor den Schilddrüsenpräparaten hat, so wirkt sie doch nicht so wirksam wie Schilddrüsen-Extrakt. Nach SCHREIBER und ELLER, PRINZ und BOOTHBY erhöhen 1 mg Thyron den Grundumsatz um 2,5%, 2 mg um 5% und 10 mg um 25%.

Für die Behandlung der kindlichen bzw. angeborenen Myxoedeme gelten dieselben Grundsätze. Das Kind verträgt relativ größere Dosen. So empfehlen SIEBERT, EFFINGER u. a. beim Säugling 0,1—0,2 g Thyronin, bei älteren Kindern 0,2—0,3 g Thyronin kann in Dosen von 0,2—0,4 mg verabfolgt werden (KENDALL).

Nobel, Kornfeld und Mitarbeiter sind in der Dosierung allerdings vorsichtiger. Sie empfehlen die Darreichung von 0,01 mg Trockenschilddrüse pro Quadratzentimeter des Sitzhohenquadrates (Praquer). Diese Dosis liegt unterhalb der eben angegebenen. Die Autoren benutzen das Präparat Thyroson, insofern die Beobachtung, daß die Diagnose lange Zeit verkannt wird oder die Therapie später jahrelange Pausen eingeschaltet werden. Bei rechtzeitig einsetzender und konsequent durchgeführter Behandlung sind die Erfolge erstaunlich (s. Abb. 55a—c) und es ist möglich, sowohl die Wachstumsstörungen als auch die geistigen Defekte weitgehend zu beeinflussen. Die Bildung der Knochen

um die Schilddrüsentherapie

da die pädagogische Maßnahmen unterstützt werden durch die es gelingt die Kinder berufsfähig zu machen Die Dosierung der Schilddrüsenpräparate muß in diesen Fällen vorsichtig erprobt werden Es empfiehlt sich mit sehr kleinen Dosen anzufangen und diese dann wenn sie gut vertragen werden langsam zu steigern Ist nach 14 Tagen ein Erfolg nicht vorhanden so kann die Therapie abgebrochen werden da dann ein Erfolg nicht mehr zu erwarten ist



Die inkompletten Formen des Myxödems sind ebenfalls ein dankbares Objekt der Schilddrüsenbehandlung Auf die Schwierigkeiten der Diagnose wurde bereits in dem vorausgehenden hingewiesen Da die Schilddrüsentherapie in der Hand des Kundigen keine Gefahren in sich birgt ist es gerechtfertigt bei jedem verdächtigen Fall einen Versuch zu unternehmen Die weitgehend verbreitete Scheu der Ärzte vor einer Schilddrüsenbehandlung geht auf die Zeiten zurück in denen infolge ungleicher Präparate und mangelnder Erfahrung Überdosierungen sehr viel häufiger und leichter möglich waren als heute

b) Die Hormonbehandlung bei anderen Erkrankungen

b) Die Hormonbehandlung bei anderen Erkrankungen

Am häufigsten finden Schilddrüsenpräparate in der Behandlung der Fett sucht Anwendung. Hier gilt als allgemeine anerkannte Regel daß nur solche Fett suchigen zu behandeln sind bei denen die Ursache zum mindesten partiell in einer innersekretorischen Störung liegt und bei denen die rein diätetische Behandlung nicht zum Ziel führt. Neben der medikamentösen Therapie soll auf die diätetische nse verzichtet werden. Für diese spezielle Indikation finden sich einige Präparate im Handel die neben Schilddrüse noch andere Hormone drusen enthalten (Inkretan Polypin u a). Diesen Kombinationen liegt der Ge dankte zugrunde daß die inkretorisch bedingte Fettsucht nicht nur auf einer Minderfunktion der Schilddrüse beruht sondern daß die übrigen endokrinen Drüsen insbesondere Hypophyse und Keimdrüsen häufig mitbeteiligt sind. Die Kombination mit Hypophysenvorderlappen ist sicherlich sinnvoll da der Hypophysenvorderlappen in der Regulation des Fettstoffwechsels eine wichtige Rolle spielt. Wir kennen eine Reihe von speziellen Fettsuchtförmern die hypophysär bedingt sind. Außerdem finden sich viele Fettsuchtförmern die hypophysär bedingt sind. Außerdem finden sich viele Fettsuchtförmern die hypophysär bedingt sind. Außerdem finden sich viele Fettsuchtförmern die hypophysär bedingt sind.

Bezüglich der Dosierung der Schilddrüsenpräparate bei Fettsucht gilt das oben Gesagte. Man beginnt immer mit kleinen Dosen und erhöht vorsichtig die individuelle Empfindlichkeit. Steht ein Stoffwechselapparat zur Verfügung, so kann man die Dosierung nach der Grundumsatzsteigerung einstellen. Wichtiger sind allerdings die subjektiven Empfindungen. Gerade Fettsüchtige reagieren sehr leicht mit Herzklappen, Tachykardie, Angstzuständen, Schwinden und Schlaflosigkeit. Das erste Auftreten solcher Symptome soll nicht gleich die Veranlassung sein die Therapie abzugeben. Eine geringe Steigerung der Pulsfrequenz kann mit in Kauf genommen werden. Es gibt jedoch Fälle, in denen die Therapie an dem vorzeitigen Auftreten dieser Nebenerscheinungen scheitert.

Der erste Erfolg der Therapie ist selten vor 1 Woche zu bemerken. Der zweite Erfolg zu bemerken. Die optimale Dosis muß erst nach 4 bis 6 Wochen zu bemerken. Der dritte Erfolg zu bemerken. Die optimale Dosis muß erst nach 4 bis 6 Wochen zu bemerken. Der vierte Erfolg zu bemerken. Die optimale Dosis muß erst nach 4 bis 6 Wochen zu bemerken.

Der erste Erfolg der Therapie ist selten vor 1 Woche häufig erst nach 14 Tagen zu bemerken. Die optimale Dosis muß erprobt werden. Sie liegt dicht unterhalb der eben toxisch wirkenden. Eine Steigerung über das Optimum hat keine stärkere Gewichtsbabnahme zur Folge (v. Noorden). Die optimale Dosis kann man diejenige Menge ansprechen die einen Gewichtsverlust von etwa 1 kg pro Woche herbeiführt. Daraus erhellt daß die Behandlung sich immer über einige Monate erstrecken wird. Bei andrungsprozessen von einigen Tagen sind erforderlich Schilddrüsenpräparate werden nach den Befunden von Eppinger empfohlen für die Flüssigkeitstherapie insbesondere bei Verdrängung des thyrotoxischen Effekts. Thyroxin ist bei Myxödematosen und bei Verdrängung des thyrotoxischen Effekts bewirkt eine Flüssigkeitstherapie insbesondere bei Verdrängung des thyrotoxischen Effekts. Thyroxin ist bei Myxödematosen und bei Verdrängung des thyrotoxischen Effekts bewirkt eine Flüssigkeitstherapie insbesondere bei Verdrängung des thyrotoxischen Effekts.

Die Indikationen für die Thromboseprophylaxe sind in der chirurgischen Literatur finden sich noch eine Reihe von Indikationen, die die Schuld trafen und so die Vorbeugung gegenüber Thrombosen die

Die Epithelkörperchen und ihre Krankheiten.

A. Anatomie.

Die Epithelkörperchen sind von leicht gelblicher Farbe und von einer flachen, ovalen, etwa einer Linse ahnenden Form. Lage, Größe und Form wechseln. Beim Menschen finden sich in der Mehrzahl der Fälle 4 Epithelkörperchen, die wir nach ihrer Lage in 2 obere und 2 untere einteilen. Die oberen finden sich von der Schilddrüse durch die *Arteria thyroidea cranialis* in der Nähe des Recurrens in *g*.

Arteria thyroidea caudalis liegt am unteren Rand der Schilddrüsenseitenlappen der Schilddrüsenkapsel unmittelbar aufliegend etwa in Höhe der Eintrittsstelle der *Arteria thyroidea caudalis*.

Die Lage

Epithelko

wachsen und auch sehr weit voneinander getrennt sein. Im perikardialen

ist schwierig, da nur durch sehr sorgfältige Untersuchungen ausgeschlossen werden kann, daß keine Epithelkörperchen übersehen werden. Beim Menschen finden sich am häufigsten 4, die übrigen Zahlenangaben schwanken zwischen 8 und 11. Ebenso variieren Größe und Gewicht der Organe. Sie sind die kleinsten Organe unseres Körpers, ihr Gewicht liegt zwischen 20 und 40 mg.

Die Gefäßversorgung der Epithelkörperchen erfolgt durch die *Arteria thyroidea caudalis*. In seltenen Fällen erhalten die oberen Epithelkörperchen Seitenäste von der *Arteria thyroidea cranialis*. Mit den Gefäßen treten Nerven in das Drüsennere ein, die sich entsprechend den Gefäßen aufteilen. Der Gefäßreichtum im Inneren der Organe ist wie bei allen endokrinen Drüsen groß, und die Beziehungen zwischen den Capillaren und den Zellen sind sehr eng. Neben den Gefäßen verlaufen auch Lymphbahnen. Die Nerven entstammen dem Plexus *thyroideus* (Sympathicus *thyroideus*).

Fasern e

Histologisch sind die Epithelkörperchen „vascularisierte epitheliale Organe einfachster Bauart“ (COHEN). Der Aufbau variiert. Man unterscheidet 3 Formen,

Sogar an demselben Epithelkörperchen kommen die genannten Strukturverschiedenheiten nebeneinander vor.

Histologisch unterscheiden wir 2 Zellarten. Die *Hauptzellen* und die *oxyphilen Zellen*. Die Hauptzellen sind Zellen mit kleinem Kern, deren Protoplasma sich kaum färbt, die aber eine gut färbbare ektoplasmatistische Randschicht haben und sich daher gut voneinander absetzen. Neben diesen „wasserhellen“ Hauptzellen findet sich noch eine 2. Gruppe, die in ihrem Protoplasma eine feine Granulierung erkennen läßt. Die sehr viel spärlicher vorhandenen oxyphilen

oder auch WELSH Zellen sind größer als die Hauptzellen haben einen kleinen zentralen Kern und ein grobkörniges sich mit Eosin gut färbendes Protoplasma. Im Alter nehmen diese Zellen zu. Eine Reihe von Autoren sehen diese Zellen als Degenerationsformen der Hauptzellen an. Mit zunehmendem Alter finden sich in den Hauptzellen Lipide und Glykogen. Außerdem beobachtet man Kolloid, das zum Teil intra-, zum Teil extracellular gelegen ist, über dessen Bedeutung noch keine Klarheit besteht. Eine Reihe von Autoren sehen es ähnlich

mit Sicherheit entscheiden. Die Beobachtung, daß bei den Adenomen, die der Ostitis fibrosa generalisata zugrunde liegen, in der Mehrzahl der Fälle die Hauptzellen die Adenombildner sind, läßt vermuten, daß diese auch die Produzenten des Parathormons sind.

B. Physiologie.

Das Nebenschilddrüsenhormon ist seiner chemischen Natur nach noch nicht bekannt, doch ist festgestellt worden, daß es eine

Funktion und
Parathormong-
liche amorphe
eine Reihe von

Die Injektion des Parathormons führt bei den meisten Versuchstieren wie beim Menschen zu einem langsam einsetzenden Anstieg des Kalkgehaltes des Blutes, der nach 6—20 Stunden sein Maximum erreicht und nach etwa 24 Stunden

den Kalkgehalt
Ca und P bis zu
im Blut eine Tetra-

I Wirkungen des Parathormons.

Die Injektion des Parathormons führt bei den meisten Versuchstieren wie beim Menschen zu einem langsam einsetzenden Anstieg des Kalkgehaltes des Blutes, der nach 6—20 Stunden sein Maximum erreicht und nach etwa 24 Stunden

Die Epithelkörperchen und ihre Krankheiten

A. Anatomie.

Die Epithelkörperchen sind von leicht gelblicher Farbe und von einer flach ovalen etwa einer Linse ahnenden Form. Lage, Größe und Form wechseln. Beim Menschen finden sich in der Mehrzahl der Fälle 4 Epithelkörperchen, wir nach ihrer Lage in 2 obere und 2 untere einteilen. Die oberen finden sich von der Schilddrüse durch die Schilddrüsenkapsel und Bindegewebe getrennt.

wachsen und auch sehr weit voneinander getrennt sein. Im perikardialen Raum liegen sie auf dem Oesophagus.

Es ist schwierig, da nur durch sehr sorgfältige Untersuchungen ausgeschlossen werden kann, daß keine Epithelkörperchen übersehen werden. Beim Menschen finden sich am häufigsten 4, die übrigen Zahlenangaben schwanken zwischen 8 und 2. Ebenso variieren Größe und Gewicht der Organe. Sie sind die kleinsten Organe unseres Körpers, ihr Gewicht liegt zwischen 20 und 40 mg.

Die Gefäßversorgung der Epithelkörperchen erfolgt durch die Arteria thyroidea caudalis. In seltenen Fällen erhalten die oberen Epithelkörperchen Seitenäste von der Arteria thyroidea cranialis. Mit den Gefäßen treten Nerven in das Drüsennere ein, die sich entsprechend den Gefäßen aufteilen. Der Gefäßreichtum im Inneren der Organe ist wie bei allen endokrinen Drüsen groß, und die Beziehungen zwischen den Capillaren und den Zellen sind sehr eng. Neben den Gefäßen verlaufen auch Lymphbahnen. Die Nerven entstammen dem Plexus pharyngeus (Vagusfasern) und dem Plexus thyroideus (Sympathicusfasern). Auch der Recurrens gibt Fasern an die Epithelkörperchen ab. Marklose Fasern enden unmittelbar an den Epithelzellen.

Histologisch sind die Epithelkörperchen vascularisierte epitheliale Organe einfachster Bauart (CORN). Der Aufbau variiert. Man unterscheidet 3 Formen einer: lobularen, tubulären und lappigen. Die lappige Form ist die häufigste. Die Epithelkörperchen sind in Bindegewebe und entspringen aus dem Bindegewebe. Die Zellen zu einzelnen Strängen und Zellnestern unterteilt. Es ist die gewöhnlichste Form. Bei dem lobularen Bau besteht eine typische Lappcheneinteilung. Im Inneren der Lappchen befinden sich die Epithelkörperchen. Die Epithelkörperchen weisen Differenzen aufweisen in ihrer Struktur.

verschiedenheiten nebeneinander vor.

Histologisch unterscheiden wir 2 Zellarten. Die Hauptzellen und die oxyphilen Zellen. Die Hauptzellen sind sich kaum färben und sie haben und sie. Hauptzellen findet sich noch eine feine Granulierung erkennen läßt. Die sehr viel spärlicher vorhandenen oxyphilen

oder auch WELSH Zellen sind größer als die Hauptzellen, haben einen kleinen zentralen Kern und ein grobkörniges, sich mit Eosin gut farbendes Protoplasma. Im Alter nehmen diese Zellen zu. Eine Reihe von Autoren sehen diese Zellen als Degenerationsformen der Hauptzellen an. Mit zunehmendem Alter finden sich in den Hauptzellen Lipide und Glykogen. Außerdem beobachtet man Kolloid, das zum Teil intra-, zum Teil extracellular gelegen ist, über dessen Bedeutung noch keine Klarheit besteht. Eine Reihe von Autoren sehen es, ähnlich wie in anderen Inkretdrüsen als den Hormontrager an. Der GOLGI Apparat findet sich am apicalen Zellpol und ist gegen die benachbarten Zellen gerichtet, woraus zu schließen wäre, daß die Sekretion in die Zellspalträume erfolgt.

Welche der beiden Zellarten der *Hormonproduzent* ist, läßt sich noch nicht mit Sicherheit entscheiden. Die Beobachtung, daß bei den Adenomen, die der Ostitis fibrosa generalisata zugrunde liegen, in der Mehrzahl der Fälle die Hauptzellen die Adenombildner sind, läßt vermuten, daß diese auch die Produzenten des Parathormons sind.

B. Physiologie.

Das Nebenschilddrüsenhormon ist seiner chemischen Natur nach noch nicht bekannt, doch hat COLLIP es so weit gereinigt, daß wir über seine physiologische Wirkung informiert sind. Das Hormon ist eine wasserlösliche Substanz, die in wässriger Lösung wirkt und auch

I. Wirkungen des Parathormons.

Die Injektion des Parathormons führt bei den meisten Versuchstieren wie beim Menschen zu einem langsam einsetzenden Anstieg des Kalkgehaltes des Blutes, der nach 6—20 Stunden sein Maximum erreicht und nach etwa 24 Stunden

vorwiegend um aus Hauptzellen bestehende Wucherungsherde. Diese Veränderungen sind rein reaktiver Natur und werden als Ausdruck einer besonderen Beanspruchung angesehen.

ein der menschlichen Erkrankung durchaus ähnliches Krankheitsbild auszulösen, lag es nahe diese Erkrankung beim Menschen auf eine übermäßige Hormonproduktion zurückzuführen. In dem einen Falle ist die Epithelkörperchenhyperplasie also verbunden mit reparativen Vorgängen am Knochen, in dem anderen mit destruktiven. KARLAV schließt aus der ersten Beobachtung, daß es eine Funktion des Hormons der Epithelkörperchen sein muß, osteoides Gewebe zu verkalken. Diese Forderung von Verkalkungsvorgängen sieht man auch bei

Eine andere Eigenschaft des Hormons muß es sein, den Blutkalkspiegel zu regulieren. Diese Bedingung erfüllt das COLLIP'sche Hormon.

IV. Regulationen der Inkretabgabe.

Eine nervöse Versorgung der Nebenschilddrüse mit Sympathicus und Parasympathicusfasern ist vorhanden. Welche Rolle diese vegetative Steuerung spielt, wissen wir nicht. Es ist nur ein Analogieschluß, der aber zweifellos eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich hat, wenn wir annehmen, daß ebenso wie die übrigen endokrinen Drüsen auch die Epithelkörperchen in ihrer Tätigkeit vegetativ gesteuert werden.

Wir kennen noch eine Reihe von reaktiven Veränderungen der Nebenschilddrüsen bei Störungen des Kalkhaushaltes. So führt Hunger oder ständiger Kalkentzug ebenso wie eine Vitamin D Avitaminose zu einer Hypertrophie der Epithelkörperchen, von der wir allerdings nicht wissen, ob sie der morphologische Ausdruck einer Hyperfunktion ist.

Von den Wechselwirkungen zu den übrigen innersekretorischen Drüsen sei auf das parathyreotrope Hormon der Hypophyse hingewiesen dessen Existenz noch nicht als sicher erwiesen, aber als wahrscheinlich gilt (Hypophyse s. S. 30). Adrenalin löst bei parathyreopriven Hunden sehr leicht eine Tetanie aus. Insulin wirkt in demselben Sinne. Letztere Wirkung wird auf die Mobilisierung des Adrenalins durch Insulin zurückgeführt. Für Beziehungen zu den Keimdrüsen sprechen der erniedrigte Kalkgehalt und die Tetanebereitschaft in der Gravidität. In der Schwangerschaft soll in dem Blut vermehrt Parathormon vorhanden sein.

V. Beziehungen zwischen Parathormon und Vitamin D.

Besonderes Interesse beanspruchen die Beziehungen zwischen Vitamin D und den Epithelkörperchen. Durch Vitamin D Überdosierung läßt sich beim Hund ein Krankheitsbild erzeugen, das in vielen Zügen dem nach Überdosierung mit Parathormon gleicht. Tetanie und Rachitis kommen beim Hund häufig gemeinsam vor. Unsere Kenntnisse über die Wirkungen des bestrahlten Ergosterins wurde durch die Arbeiten von HOLTZ wesentlich gefördert, dem es gelang in dem antitetanischen Präparat 10 (A.T. 10) die auf den Kalkstoffwechsel wirkende Substanz des bestrahlten Ergosterins, das Dihydroxycholesterin abzutrennen.

sekundäres Phänomen betrachtet. Eine latente Tetanie läßt sich durch Fleischkost zur Ausbildung bringen, durch fleischfreie Diät und Milch in ihrem Auftreten verhindern. Am sichersten gelingt es, die experimentelle Tetanie durch Zufuhr des Parathormons bzw. durch ständige Kalkgaben zu heilen.

das Kohlensäurebindungsvermögen und der Bicarbonatgehalt des Blutes normal sind. Die erhöhten Temperaturen, die nur während der Krampfperioden auftreten, sind Folge der cerebralen Erregbarkeitssteigerung.

III. Die Funktionen des Parathormons.

Auf Grund dieser hier kurz aufgezählten Beobachtungen bei Hyper- und Hypoparathyreoidismus kommen wir heute zu folgender Auffassung:

diese Regulierung bewirkt, läßt

sich spielt ein Angriffspunkt unmittelbar in den Haupthalkspeichern unseres Körpers, dem Skeletsystem, eine wesentliche Rolle. Amerikanische Autoren (COLLIP und Vitarbeiter) konnten zeigen, daß die Osteoclasten nach Hormon

der Beeinflussung dieser Osteoclastenvermehrung während aus anderen Gegenden der Kalk

gehalt des Gewebes sehr stark ansteigt. Nach längeren Hormongaben treten neben den Osteoclasten auch Osteoblasten auf, und gleichzeitig sinkt der Blutkalkgehalt ab. Die übrigen Störungen, die bei experimenteller Hyper- und Hypoparathyreoidismus vorkommen, sind wahrscheinlich, sind als frühestes

Symptom ist es, daß man eine vermehrte Phosphor Ausscheidung bemerkt. Auch die vermehrte Aktion und die Anurie auf der Hohl Folge der Bildung von Kalkkonkrementen ist wurden im Sinne einer direkten Beeinflussung der Nieren tätigkeitsprechen.

Diese bereits oben zitierten Befunde ALBRIGHTS lassen sich auf folgende Weise miteinander verbinden. Die Aufrechterhaltung eines konstanten Ca Ionen gehaltes des Blutes ist die Hauptaufgabe des Parathormons. Eine Verminderung der Ca Ionen bewirkt eine Hormonausschüttung. Diese hat eine Phosphat ausscheidung durch die Nieren zur Folge. Dadurch wird das Löslichkeitsprodukt des Calciumphosphates unterschritten und es kommt zu einer Mobilisation von Ca Ionen aus dem Knochen.

KAPLAN hat auf Grund pathologisch anatomischer Beobachtungen diese eben dargelegte Auffassung in Frage gestellt. Seine Gedankengänge und Schlußfolgerungen sind so zwingend, daß man sich ihnen nicht verschließen kann.

vorwiegend um aus Hauptzellen bestehende Wucherungsherde. Diese Veränderung

ein der menschlichen Erkrankung durchaus ähnliches Krankheitsbild auszu-
lösen. Ist es nahe, diese Erkrankung beim Menschen auf eine übermäßige Hor-
monproduktion zurückzuführen. In dem einen Falle ist die Epithelkörperchen-
hyperplasie also verbunden mit reparativen Vorgängen am Knochen, in dem
anderen mit destruktiven. KAUHLAU schließt aus der ersten Beobachtung, daß
es eine Funktion des Hormons der Epithelkörperchen sein muß, osteonales Gewebe
zu verkalten. Diese Forderung von Verkalkungsvorgängen sieht man auch bei
der Ostitis fibrosa generalisata besonders eindrucksvoll in den seltensten Fällen,
in denen
im Vorde-
Folglich
außer de-

Eine andere Eigenschaft des Hormons muß es sein, den Kalkspiegel zu
regulieren. Diese Bedingung erfüllt das COLLIERsche Hormon.

IV. Regulationen der Inkretabgabe.

Fine nervöse Versorgung der Nebenschilddrüsen mit Sympathicus und Para-
sympathicus-fasern ist vorhanden. Welche Rolle diese vegetative Steuerung
spielt, wissen wir nicht. Es ist nur ein Analogieschluß, der aber zweifellos eine
gewisse Wahrscheinlichkeit für sich hat, wenn wir annehmen, daß ebenso wie die
übrigen endokrinen Drüsen auch die Epithelkörperchen in ihrer Tätigkeit vege-
tativ gesteuert werden.

Wir kennen noch eine Reihe von realisierten Veränderungen der Nebenschil-
drüsen bei Störungen des Kalkhaushaltes. So führt Hunger oder ständiger
Kalkentzug ebenso wie eine Vitamin D Avitaminose zu einer Hypertrophie der
Epithelkörperchen, von der wir allerdings nicht wissen, ob sie der morphologische
Ausdruck einer Hyperfunktion ist.

Von den Wechselwirkungen zu den übrigen innersekretorischen Drüsen sei auf
das parathyreotrope Hormon der Hypophyse hingewiesen, dessen Existenz noch
nicht als sicher erwiesen, aber als wahrscheinlich gilt (Hypophyse s. S. 30).
Adrenalin löst bei parathyreopriven Hunden sehr leicht eine Tetanie aus. Insulin
wirkt in demselben Sinne. Letztere Wirkung wird auf die Mobilisierung des
Adrenalins durch Insulin zurückgeführt. Für Beziehungen zu den Keimdrüsen
sprechen der erniedrigte Kalkgehalt und die Tetaniebereitheit in der Gravidität.
In der Schwangerschaft soll in dem Blut vermehrt Parathormon vorhanden sein.

V. Beziehungen zwischen Parathormon und Vitamin D.

Besonderes Interesse beanspruchen die Beziehungen zwischen Vitamin D
und den Epithelkörperchen. Durch Vitamin D Überdosierung läßt sich beim
Hund ein Krankheitsbild erzeugen, das in vielen Zügen dem nach Überdosierung
mit Parathormon gleicht. Tetanie und Rachitis kommen beim Hund häufig
gemeinsam vor. Unsere Kenntnisse über die Wirkungen des bestrahlten Ergo-
sterins wurde durch die Arbeiten von HOLTZ wesentlich gefördert, dem es gelang
in dem antitetanischen Präparat 10 (A T 10) die auf den Kalkstoffwechsel wirk-
same Substanz des bestrahlten Ergosterins, das Dihydrotachysterin, abzutrennen.

sekundäres Phänomen betrachtet. Eine latente Tetanie läßt sich durch Fleischkost zur Ausbildung bringen durch fleischfreie Diät und Milch in ihrem Auftreten verhindern. Am sichersten gelingt es, die experimentelle Tetanie durch Zufuhr des Parathormons bzw. durch ständige Kalkgaben zu heilen.

Im Krampf ist die Motilität des Magens und Darmes völlig aufgehoben. Eine Azidose wird nur im Krampf beobachtet, während in den krampffreien Perioden das Kohlensäurebindungsvermögen und der Bicarbonatgehalt des Blutes normal sind. Die erhöhten Temperaturen, die nur während der Krampfperioden auftreten, sind Folge der cerebralen Erregbarkeitssteigerung.

III. Die Funktionen des Parathormons.

Auf Grund dieser hier kurz aufgezählten Beobachtungen bei Hyper- und Hypoparathyreoidismus kommen wir heute zu folgender Auffassung: Die Funktion ist zweifellos die Regulierung, auf welchem Wege das Parathormon diese Regulierung bewirkt, läßt sich noch nicht entscheiden. Sehr wahrscheinlich spielt ein Angriffspunkt unmittelbar in den Hauptkalkspeichern unseres Körpers, dem Skeletsystem, eine wesentliche Rolle. Amerikanische Autoren (COLLIP und Mitarbeiter) konnten zeigen, daß die Osteoclasten nach Hormon in der Beeinflussung dieser Osteoclastenvermehrung

Depots der Kalk nicht ausgeschwemmt wird, sondern im Gegenteil der Kalkgehalt des Gewebes sehr stark ansteigt. Nach längeren Hormongaben treten neben den Osteoclasten auch Osteoblasten auf, und gleichzeitig sinkt der Blutkalkgehalt ab. Die übrigen Störungen, die bei experimenteller Hyper- und Hypoparathyreoidie vorkommen, sind, wenn nicht wahrscheinlich, als frühestes

Symptom bei Parathormongaben beobachtet man eine vermehrte Phosphor- und Harnsäureausscheidung. Bei geschädigter Niere bleibt dieses Symptom aus. Auch die vermehrte Harnausscheidung im Beginn der Hyperfunktion und die Anurie auf der Höhe des Vergiftungsbildes, die nur zum Teil die Folge der Bildung von Kalkkonkrementen ist, wurden im Sinne einer direkten Beeinflussung der Nierentätigkeit gedeutet.

Diese bereits oben zitierten Befunde ALBRICHTS lassen sich auf folgende Weise miteinander verbinden. Die Aufrechterhaltung eines konstanten Ca-Ionen im Blut ist eine Aufgabe des Parathormons. Eine Verminderung der Ca-Ionen im Blut führt zu einer Phosphatfreisetzung. Diese hat eine Phosphatbindung zur Folge. Dadurch wird das Löslichkeitsprodukt überschritten, es kommt zu einer Mobilisation von

Ca-Ionen aus dem Knochen.

KAHLAU hat auf Grund pathologisch-anatomischer Beobachtungen diese eben dargelegte Auffassung in Frage gestellt. Seine Gedankengänge und Schlussfolgerungen sind so zwingend, daß man sich ihnen nicht verschließen kann und sie hier doch Erwähnung verdienen. Bei den sog. osteomalacischen Knochenkrankheiten — Rachitis, Osteomalacie und Osteoporose — findet man mit großer Regelmäßigkeit Vergrößerungen der Epithelkörperchen. Es handelt sich dabei

vorwiegend um aus Hauptzellen bestehende Wucherungsherde. Diese Veränderungen sind rein reaktiver Natur und werden als Ausdruck einer besonderen Beanspruchung gedeutet. Bei der Ostitis fibrosa generalisata, die später noch ausführlich besprochen wird, sind Vergrößerungen der Epithelkörperchen ebenfalls ein ganz konstanter Befund. Da es durch Parathormonbehandlung gelang, beim Tier ein der menschlichen Erkrankung durchaus ähnliches Krankheitsbild auszulösen, lag es nahe, diese Erkrankung beim Menschen auf eine übermäßige Hormonproduktion zurückzuführen. In dem einen Falle ist die Epithelkörperchenhyperplasie also verbunden mit reparativen Vorgängen am Knochen, in dem

in denen Knochenveränderungen vermist werden und Gewebvercalcungen ganz im Vordergrund stehen. Diese Eigenschaft zeigt das COLLIERsche Hormon nicht. Folglich ist es entweder gar nicht das Epithelkörperchenhormon oder es gibt außer dem COLLIERschen noch ein anderes Hormon in den Epithelkörperchen. Eine andere Eigenschaft des Hormons muß es sein, den Blutkalkspiegel zu regulieren, diese Bedingung erfüllt das COLLIERsche Hormon.

IV. Regulationen der Inkretabgabe.

Eine nervöse Versorgung der Nebenschilddrüse mit Sympathicus und Parasympathicusfasern ist vorhanden. Welche Rolle diese vegetative Steuerung spielt, wissen wir nicht. Es ist nur ein Analogieschluß, der aber zweifellos eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich hat, wenn wir annehmen, daß ebenso wie die übrigen endokrinen Drüsen auch die Epithelkörperchen in ihrer Tätigkeit vegetativ gesteuert werden.

Wir kennen noch eine Reihe von realisierten Veränderungen der Nebenschilddrüsen bei Störungen des Kalkhaushaltes. So führt Hunger oder ständiger

Von den Wechselwirkungen zu den übrigen innersekretorischen Drüsen sei auf das parathyreotrope Hormon der Hypophyse hingewiesen, dessen Existenz noch nicht als sicher erwiesen, aber als wahrscheinlich gilt (Hypophyse S. 30).

V. Beziehungen zwischen Parathormon und Vitamin D.

Besonderes Interesse beanspruchen die Beziehungen zwischen Vitamin D und den Epithelkörperchen. Durch Vitamin D Überdosierung läßt sich beim Hund ein Krankheitsbild erzeugen, das in vielen Zügen dem nach Überdosierung mit Parathormon gleicht. Tetanie und Rachitis kommen beim Hund häufig

Histologisch sieht man in beginnenden Fällen (s. THÜR) ein fibroses sehr gefäß- und zellreiches Mark mit reichlich Osteocysten. In den spongiosen Knochen findet sich eine starke

histisch ist eine Verdop-

Septensystem mit ver-

lichen Zeichen der kavernösen Resorption. SCHMORL und PICK haben diesen Vorgang den auch v. RECKLINGHAUSEN schon erkannte als „disseminierende Resorption“ bezeichnet (s. Abb. 60). Es ist der für die RECKLINGHAUSEN'sche Krankheit charakteristische Befund. Der Inhalt der Knochencysten besteht histologisch aus Bindegewebe, zahlreichen Gefäßen und Riesenzellen.

An den Epithelkörperchen finden sich Tumoren bis



Abb. 61.
Hauptzellenadenom des
linken unteren Epithel-
körperchens
(nach TÜRCK)

der Fälle die wasserhellen Hauptzellen. Es sind aber auch Adenome aus oxyphilen Zellen beschrieben worden.

d) Ätiologie und Pathogenese

Über die Ursachen der Erkrankung ist noch nichts bekannt. Es scheint so, als ob die nordischen Länder bevorzugt sind. Das läßt an Einfluß der Belichtung denken, für die auch andere Anhaltspunkte bestehen. Auch Infektionen oder die sonst bei endokrinen Erkrankungen so häufigen Beziehungen zu den Umstellungen im Geschlechtsleben scheinen keinen Einfluß auszuüben, wenn man von der Häufung der Erkrankung zwischen dem 30—50 Lebensjahr und einem Einfluß der Gravität für den einige Einzelbeobachtungen sprechen absehen. Im ganzen ist jetzt dreimal ein familiäres Vorkommen beschrieben worden (SIEVRE, MANDL-HOFFMANN), das immerhin an eine konstitutionelle Disposition bei der an sich so seltenen Krankheit denken läßt.

Der Zusammenhang der Ostitis fibrosa generalisata mit Epithelkörperchentumoren ist heute allgemein anerkannt. Er findet in folgenden Beobachtungen seine Begründung. In dem Maße, wie man auf die Zusammenhänge zwischen den charakteristischen Skeilveränderungen und den Epithelkörperchen achtete, wurden Adenome bzw. Hyperplasien dieser Organe auch bei Operationen bzw. Obduktionen festgestellt. Besonders interessant ist in dieser Hinsicht die Statistik von LARO und HASLHOFER 1908—1926, wurde in 91 Fällen 32mal 1933 in 37 Fällen 30mal und 1934 in 48 Fällen 44mal ein Epithelkörperchentumor gefunden. Gegen die Bedeutung der Epithelkörperchentumoren für die Erkrankung wurde der Einwand erhoben, daß es sich bei der Vergrößerung der Epithelkörperchen nur um einen reaktiven Prozeß handeln könnte, in Parallele zu den Beobachtungen an anderen Endokrinen bei Entkalkungsprozessen anderer Art. Die

von KATASE später noch festgestellte Tatsache, daß sich nicht nur durch Parathormon, sondern auch durch eine ganze Reihe von Giften wie Bleiacetat und Ammoniumchlorid die selben Knochenveränderungen hervorrufen lassen wie bei der Ostitis fibrosa generalisata, führt ebenso wie die Parathormonversuchen wurde der Schluß abgeleitet

daß das Primäre bei der Ostitis fibrosa generalisata die Stoffwechselstörung ist die den Knochenprozeß bedingt. Die Vergrößerung der Epithelkörperchen ist sekundär und erst die Folge des Knochenprozesses ähnlich wie bei den osteomalacischen Knochenkrankungen. Für die primäre Bedeutung der Epithelkörperchen im Krankheitsgeschehen sprechen einmal die Tierversuche mit Parathormon vor allem aber die in heute bereits über 100 Fällen erzielte Heilung der Krankheit nach Entfernung der Epithelkörperchenadenome für die sekundäre Rolle die Mißerfolge der Therapie insbesondere aber die Fälle mit Reziden die anzeigen daß die Epithelkörperchenadenome die ja beseitigt wurden nicht eigentlich die Ursache sein können. Ferner sind einige wenige Fälle beschrieben in denen abnorme Verkalkungen der Gewebe ohne Knochenveränderungen bei Epithelkörperchenadenomen beobachtet wurden. Die Frage ist zu entscheiden und der aufgezeigte Widerspruch nicht zu lösen. Man schließt daß das Parathormon nicht das wirkliche Epithelkörperchenhormon sein kann und daß bei Ostitis fibrosa generalisata eine Dysfunktion vorliegen muß also die Bildung eines Hormons mit pathologischen Wirkungen (s. S. 210). BERGSTRAND faßt die Ostitis fibrosa generalisata als adenomatöse Hyperplasie infolge äußerer Reize auf. Er weist darauf hin daß mangelnde Kalkzufuhr z. B. bei Hunden zu einer Hyperplasie der Epithelkörperchen führt und meint daß ähnliche Faktoren auch für die Entstehung der Erkrankung beim Menschen verantwortlich gemacht werden könnten. Er knüpft einen Vergleich mit der Jod

generalisierten Krankheit

e) Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnose des Leidens ist nicht schwierig wenn das Krankheitsbild bereits voll entwickelt ist. Als charakteristisch gelten die Bildung der röntgenologisch nachweisbaren Cysten die allgemeine Entkalkung des Skeletes das Auftreten von spontanen Frakturen die Schmerzhaftigkeit der erkrankten Skeletabschnitte und die Störungen des Kalkstoffwechsels d. h. eine Erhöhung des Blut Ca und die Störungen des Kalkstoffwechsels d. h. eine Erhöhung des Blut Ca. Erniedrigung des Blut P vermehrte Ca Ausscheidung im Harn bei negativen Bilanzen. Die Störungen des Kalkstoffwechsels sind für die Erkrankung sehr charakteristisch aber nicht unbedingt beweisend da bei multiplen Myelomen wie bei Ca Metastasen gelegentlich ähnliche Störungen gefunden wurden. Auf wie bei Ca Metastasen gelegentlich ähnliche Störungen gefunden wurden. Auf

da bei den ist Die diagnostische Entscheidung die größten Schwierigkeiten in der Abgrenzung kann die Differentialdiagnose gegenüber dem Morbus Paget machen. Dieser ist eine lokalisierte Skeleterkrankung die nicht zu Knochenzerstörungen und Entkalkungen führt sondern zu porotischen Prozessen ohne Auftreibungen mit malacischen Verbiegungen und Sklerosen. Charakteristische Änderungen im Kalkstoffwechsel hat man nicht beobachtet. Der gesamte Krankheitsverlauf ist langsamer und nicht so progressiv. Fehlen bei Morbus Recklinghausen die Cysten so zeigt das gesamte Skelet nur eine hochgradige Kalkarmut und der

Die Auslösbarkeit der Reflexe zeigt kein konstantes Verhalten Sowohl Übererregbarkeit wie auch fehlende Reflexe kommen vor Myotonische Erscheinungen können bei Anfallsbereitschaft auch vorhanden sein Die niomuskuläre Erregbarkeit ist gesteigert, so daß Beklopfen der Muskeln und der Zunge Wulstbildungen auslost

Trophische Störungen ektodermaler Bildungen beobachten wir als *Linsestrübungen, Zahnschmelzdefekte, Hautveränderungen, Haarausfall* und *Veränderungen der Nägel*

Das gemeinsame Vorkommen von *Star* und *Tetanie* ist schon lange bekannt Heute besteht an der ursächlichen Verknüpfung zwischen dem gestorten Kalkstoffwechsel und dem Auftreten des Stares, der, wie eingangs bereits erwähnt



Abb 63, a und b Linsestrübungen a an der Vorderfläche b an der Rückfläche der Linse bei einem schweren Fall einer insuffizienten Tetanie (Nach MEYERHOFER)

wurde, auch im Tierexperiment zur Beobachtung kam, kein Zweifel mehr Zur Erkennung des diagnostisch oft so wichtigen beginnenden Kataraktes, der das Sehvermögen noch nicht zu beeinträchtigen braucht, ist heute die Untersuchung mit der Spaltlampe durch den Facharzt unerlässlich Nach A Voort beginnt der Tetamestar mit direkt subkapsular gelegenen Pünktchen, Fäserchen und einzelnen Trübungen und Reiterchen (s Abb 65) Eine sagittale Abplattung der Linse ist als weiteres, aber inkonstantes Frühsymptom angegeben worden Bei Fortschreiten des Leidens finden sich Trübungen in allen Abschnitten der Linse Es handelt sich in der Regel um einen Schichtstar Die Erkrankung kann an beiden Augen sehr verschieden ausgeprägt sein Der Tetamestar kommt sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen vor, und zwar besonders bei der parathyreopriven Form der Tetanie Hoesen fand ihn z B unter 16 postoperativen Fällen 13mal und unter 24 idiopathischen Fällen 18mal

An den *Zähnen* tetamekranker Kinder kommt es zu charakteristischen Schmelzdefekten die sich an den vorderen Schneide- und Eckzähnen besonders gut in Furchen oder Ringen markieren Jedes neue Aufflackern der Erkrankung führt zu einem neuen Dentindefekt und bewirkt die Ausbildung eines neuen Ringes Diese Änderungen finden sich nur an den Zähnen, die sich zur Zeit der Erkrankung in der Entwicklung befinden Daher ermöglichen sie die Feststellung in welchem Lebensalter tetanische Erscheinungen bestanden haben

müssen (s. Abb. 66). Trotz der Störungen des Kalkstoffwechsels finden sich am Skelettsystem selten Veränderungen wie Osteoporosen oder spontane Frakturen.

Die Nägel werden rissig und brüchig, sie zeigen Querrillen und Wälle und

können an

zum Ausfluß

die versch

herpetiform

Impetigo

gut beeinfl

Störung

nach eine Reihe von Störungen feststellen, die häufig so im Vordergrund des

Krankheitsbildes stehen, daß sie zu Fehldiagnosen Anlaß geben.

An dem Gefäßsystem macht sich wie bereits unter den Symptomen des Anfalls erwähnt, eine allgemeine Neigung zu Spasmen bemerkbar. Auch in den anfallsfreien Zeiten ist die Haut der Kranken auffallend blaß. Anginöse Beschwerden, Migräne und periphere Durchblutungsstörungen sind nicht selten. Im EKG wurde bei chronischer Tetanie eine Verlängerung des QT-Intervalls und



Abb. 66 Zahnaufriß (T) fehlt als Folge einer früher durchgemachten Tetanie (nach PEARSON)

entwickeln Erbrechen und Diarrhöen treten auf. Es besteht eine Neigung zu

Im Blut hat KALTA eine leichte Poliglobulie gefunden, die nicht nur auf einer Wasserverarmung des Blutes beruht. Das weiße Blutbild verhält sich in den anfallsfreien Zeiten normal, während des Anfalls kann es zu einer Leukocytose mit relativer Lymphocytose kommen.

Eine leichte körperliche Ermüdbarkeit, herabgesetzte Muskelkraft und ein Schwächegefühl sind weiter bei der Tetanie häufig vorhanden. In psychischer Hinsicht sind die Kranken reizbar und labil. Sogar schwere geistige Störungen können in Form von Verwirrungsanfällen und Wahnideen vorkommen. So hat eine Reihe der älteren Autoren, insbesondere FRANKL-HOCHWART, Zustände von Bewußtlosigkeit und schweren Psychosen gesehen, die in Demenz ausgingen. Solche Ereignisse gehören aber sicher zu den Ausnahmen. FURBERG betont, daß er bei seinen Patienten ohne manifeste Erscheinungen keinen typischen Charakter feststellen konnte. Er führt daher das besondere seelische Verhalten ebenso wie

halten wird

ELSA u. a.

Selbstschilderung spricht LICHTENBERG von gespannter Müdigkeit. FURBERG bestätigt den verkniffenen und starren Gesichtsausdruck von JAFFE, der sich aber unter der erfolgreichen Behandlung ändert. Er ist also Krankheitsfolge und nicht primäre Charakterveranlagung.

3 Das Verhalten des Stoffwechsels

Von besonderer Bedeutung ist das Verhalten des *Blutkalkes* und *phosphors* über das in der Einleitung zu diesem Abschnitt bereits berichtet wurde. Der Kalkgehalt des Blutes ist bei idiopathischer wie parathyreopriver Tetanie auf Werte unter 8 mg % herabgesetzt. Im allgemeinen darf man einen Wert von

7

ge

R₁

kolloidgebundene. Der Phosphorgehalt des Serums ist erhöht, ebenso der Kaliumgehalt. Der *Magnesiumgehalt* ist leicht vermindert. Es besteht also insgesamt eine recht schwere Störung in der Relation der verschiedenen Mineralien des Blutes. Im Harn sinkt die Calcium- und Phosphorausscheidung stark ab. Der er niedrigste Blutkalkwert ist also nicht die Folge einer vermehrten Ausscheidung. Auch eine vermehrte Abwanderung des Calciums in das Gewebe ist nicht erwiesen. Es handelt sich also um eine echte Regulationsstörung derjenigen Faktoren, die den Blut Ca Gehalt beim Gesunden konstant halten.

Im Anfall ist der Gehalt des Harns an *Ammoniak* und *Peptidstickstoff* vermehrt (FALTA und HARN). In einer gewissen Zahl von Fällen treten im Harn und Blut *proteinogene Amino* auf, unter denen besonders die *Guanidine*, und unter

haben

den ..

Spuren im Blut vorhanden ist, von 10,4 mg % bei idiopathischer Tetanie. Diese Guanidinvermehrung läßt sich aber nicht in allen Fällen nachweisen.

Die *anfallsfreien Zeiten* der Tetanie werden als *latente Perioden* bezeichnet. Diese Bezeichnung Latenz besagt nur, daß in diesen Zeiten keine Anfälle vor kommen, sie soll nicht besagen, daß die Erkrankung überhaupt zum Stillstand kommt. Die Linsentrübungen können z. B. auch in völlig anfallsfreien Zeiten weiter fortschreiten.

b) Die verschiedenen Formen der Tetanie.

In dem Voraufgehenden wurde der allgemeine Symptomenkomplex, den wir als Tetanie bezeichnen, geschildert. Im folgenden muß noch auf die verschiedenen Formen, unter denen dieser Symptomenkomplex zur Beobachtung kommt, näher eingegangen werden. In der Einteilung dieser Formen schließe ich mich dem von HÄNKE gegebenen Schema an, in dem wir unterscheiden:

1. *Primäre Tetanie* Formen: Idiopathische Tetanie, Tetanie bei akuten Infektionen und Intoxikationen, Die *Maternitatstetanie*. Die *parathyreoprive Tetanie*. Die *Nebenschilddrüseneptepsie*. Relative *Nebenschilddrüsensuffizienz*.

2. *Sekundäre Tetanien*. Die *Hyperventilationstetanie*. Tetanie bei nervöser Übererregbarkeit. Tetanie bei cerebralen Prozessen.

3. *Tetanieformen* von gelegentlich primärer, meistens sekundärer Natur. Die Tetanie bei Magen- und Darmkrankheiten. Die Tetanie der Kinder (*Spasmodie*).

1. Primäre Tetanieformen

Idiopathische Tetanie. Die idiopathische Tetanie des Erwachsenen ist eine relativ seltene Erkrankung, die sporadisch überall vorkommt, aber in gewissen Gegenden wie Wien und Heidelberg endemieartig gehäuft beobachtet wird. Bei dieser Form der Erkrankung aber nicht nur ihr eigentümlich, ist der Zusammenhang der Anfallsperioden mit den Jahreszeiten besonders ausgeprägt. FRANKL HOCHWART berichtete z. B., daß von 576 Tetaniefällen 454 in den

Die verschiedenen Formen der Tetanie

Monaten Januar bis Mai zur Beobachtung kamen. Diese jahreszeitlichen Schwankungen hängen wahrscheinlich zum Teil mit der in den ersten Monaten des Jahres bestehenden Azilose nach neuerer Auffassung auch mit einem relativen Vitaminmangel zusammen. Die idiopathische Tetanie zeigt noch die weitere Eigentümlichkeit, daß sie bei gewissen Berufen wie bei Schustern Schneidern Schlossern Tischlern und Drechslern besonders häufig ist (Schusterkrampf). Auffallend ist auch die Erscheinung, daß die Frökränkung in einigen Familien gehäuft vorkommt, aber immer nur männliche Familienmitglieder betrifft.

Im allgemeinen verläuft die idiopathische Tetanie relativ leicht. Sie beginnt mit Parästhesien und Gefühlsstörungen in den Fingern und beschränkt sich in den Anfällen auf die oberen Extremitäten und evtl. die Gesichtsmuskulatur. Im Anfall fehlen bedrohliche Symptome. Andererseits ist die Erkrankung außerst chronisch. Die Anfälle im Frühjahr bzw. die Zeichen der erhöhten nervösen Erregbarkeit kehren mit großer Regelmäßigkeit während mehrerer Jahre wieder.

Tetanie bei akuten Infektionen und Intoxikationen. Tetanieerscheinungen treten auf im Verlauf von Infektionskrankheiten z. B. Typhus, Scharlach, Masern und Anginen. Auffallend ist, daß auch in diesen Fällen die Endemiegebiete der idiopathischen Tetanie bevorzugt sind. Man vermutet, daß Entzündungsprozesse der Epithelkörperchen ähnlich wie sie auch im Verlauf dieser Infektionen in der Schilddrüse beobachtet worden sind, die Ursache sind. Die Tetanie verläuft in diesen Fällen meistens leicht und verschwindet nach Abklingen der Grundkrankheit. Auch Vergiftungen mit Morphin, Chloroform, Phosphor, Atropin, Ergotamin und Blei können eine Tetanie auslösen. Ob die bei Uramie und akuter Nephritis auftretenden tetanischen Symptome wirklich der echten Tetanie zuzurechnen und scheint fraglich.

Maternitättetanie. Es ist eine alte klinische Beobachtung, daß während der Gravidität und Stillperiode typische tetanische Anfälle auch bei solchen Frauen auftreten können, die früher keine Zeichen einer Tetanie geboten haben. Diese schwinden mit der Geburt bzw. dem Ende der Stillperiode. Die Symptome machen sich in der Mitte und gegen Ende der Gravidität bemerkbar und wiederholen sich dann später bei allen weiteren Graviditäten. Die 2.—3. Gravidität ist bevorzugt. Im allgemeinen ist der Verlauf leicht. Manche Kranke zeigen überhaupt nur das Erbsche und Chvostek'sche Phänomen und klagen über Parästhesien an den Händen. Es gibt aber auch sehr schwere Formen, die ohne Therapie tödlich enden und früher eine Indikation zur Unterbrechung der Schwangerschaft darstellten. Heute, wo wir das Krankheitsbild mit AT 10 das Kind bleibt die mütterliche Tetanie nicht ohne Einfluß. Es kommt häufig zu Frühgeburten und zum Fruchtod. Bei normaler Geburt zeigt das Kind nicht selten ebenfalls Tetaniesymptome, oft schwerster Art, die zum Tode führen.

In einem gewissen Zusammenhang mit der Maternitättetanie steht die Menstruationstetanie, bei der die Krampfanfälle zur Zeit der Menstruation auftreten. Wie die Beobachtungen bei der Maternitättetanie und Menstruationstetanie lehren, scheinen Beziehungen zwischen den Uteruskontraktionen und den Anfällen häufig aufzutreten. Die besondere Disposition der Gravidität zur Tetanie tritt gleichzeitig auf. Die besondere Disposition der Gravidität zur Tetanie läßt sich auch am Tierversuch nachweisen.

Parathyreoprive Tetanie. Auch bei bester Technik der Kropfoperation läßt sich bei der inkonstanten Lage der Epithelkörperchen eine Schädigung bzw. völlige Entfernung dieser Organe nicht immer vermeiden. Die Tetanie tritt am häufigsten nach Kropfexzisionen auf. Die Zahlenangaben über die

prozentuale Häufigkeit der postoperativen Tetanie wechseln je nach Klinik und Operateur. Man kann die Häufigkeit der Tetanie nach dem Grad der Schädigung der Schilddrüse in ihrem Zustande

mit Laryngospasmus abmessen und zum Tode führen gibt es sehr leichte Grade. Aber auch anfangs leicht erscheinende Fälle können später sehr schwer werden wie auch umgekehrt. Die ersten Krankheitszeichen können bereits wenige Stunden nach der Operation einsetzen. Der weitere Verlauf ist in den einzelnen Fällen schwer vorauszusagen. Auch anfangs schwerste Fälle können bald in spontane Heilung übergehen.

Zu der Gruppe der parathyreopriven Tetanie können wir auch diejenigen Fälle rechnen, bei denen die Ursache der Krankheitsentstehung eine traumatische Zerstörung der Epithelkörperchen ist. Wenn auch selten, so sind doch traumatisch bedingte Tetanien beobachtet worden, in denen Blutungen in die Epithelkörperchen die Ursache des Auftretens der Tetanie waren. Sehr große Strumen können auch durch Druck die Epithelkörperchen schädigen und so zu einer Tetanie führen. Ein angeborenes Fehlen der Epithelkörperchen wurde jetzt von RÖSSLER beschrieben, der auf noch zwei weitere Fälle der Literatur hinweist. Die Kinder starben unter krampfartigen Dauerspasmus unter dem Bilde einer Toxikose.

Epithelkörperchenepilepsie. Typisch epileptische Anfälle können im Verlauf einer jeden Form von Tetanie auftreten. Es ist daher bis zu einem gewissen Grade nicht berechtigt, die Epithelkörperchenepilepsie als eine Sonderform der Tetanie zu betrachten. Wenn dies hier doch geschieht, so nur deswegen, weil das klinische Bild einige Besonderheiten bietet. Es können typisch tetanische mit typisch epileptischen Anfällen wechseln oder es können in einem Anfall die Zeichen beider Krampfzustände gleichzeitig bestehen. Diagnostisch schwierig liegen diejenigen Fälle, in denen lediglich epileptische Anfälle oder Absenzen vorhanden sind. Die Anfälle bei Epithelkörperchenepilepsie zeigen häufig periodisches Auftreten und Bindungen an bestimmte Tageszeiten (nachts) Menstruationstermine oder Jahreszeiten. Auch bei Fällen, die einen rein epileptischen Anfallstyp zeigen, lassen sich die Zeichen der Tetanie wie das Erbasse, THOUSSEAU'sche und CHVOSTEK'sche Phänomene, trophische Störungen nachweisen. Für die Epilepsie genügt nach HOESCH das Vorhandensein der charakteristischen Symptome. Diese ermöglichen die Abgrenzung gegenüber echten epileptischen oder auch hysterischen Anfällen. Da Gefäßkrämpfe bei Tetanie nicht selten sind, nimmt man an, daß cerebrale Gefäßspasmen auf tetanischer Grundlage die Ursache der Epilepsie darstellen. Diese Form der Epilepsie soll nach HOESCH in etwa $\frac{1}{3}$ aller Fälle von parathyreopriver Tetanie vorkommen. Da die AT 10 Behandlung über die später noch im Zusammenhang zu sprechen sein wird, die epileptischen Anfälle mit Sicherheit kuppert, ist die Erkennung dieser besonderen Form der Tetanie praktisch äußerst wichtig.

Relative Epithelkörpercheninsuffizienz. Einer besonderen Erwähnung bedürfen noch bestimmte Formen der Tetanie, auf die man in den letzten Jahren mehr und mehr aufmerksam geworden ist (FALTA und KAHN, HANSEN, FREUDENBERG, MEESMAN, VEIL u. a.) und die man als relative Epithelkörpercheninsuffizienz bezeichnet. Die typischen tetanischen Anfälle kommen nie oder fast nie vor. Die Erkrankung verläuft unter den verschiedensten Krankheitsbildern wie Magen- und Darmerkrankungen, Angina pectoris, Anfällen asthmatischen Zustandes, Migräne usw., deren Zusammenhang mit der Tetanie häufig lange erkannt wird. Chronische Magen- und Darmaffektionen mit anfallsweise auf

tretenden klobartigen Schmerzen sah z. B. PFLUGGE als führendes Symptom unter 12 Kranken 6mal. Eine ganze Reihe dieser Fälle war unter Fehldiagnosen bereits operiert worden. Stenokardische und auch Angina pectoris Anfälle, Blasenentzündungen oder ein Asthma bronchiale konnten des weiteren im Vordergrund des klinischen Bildes stehen. Besonders charakteristisch sind auch Hautveränderungen, die dann meistens mit den Schmerzen verschwinden. Es handelt sich bei diesen in ihrer Leistungsfähigkeit herabgesunkenen äußert sich in kühlen Händ- und Ohnmachtsanfällen. Die von diesen Erscheinungen an Nägeln, Haaren und Zähnen sind auch bei dieser Form häufig. Die Periodizität der Beschwerden mit einem Frühjahrsgipfel oder bei Frauen Beziehungen zur Menstruation sind weitere Hinweise auf den Zusammenhang mit der echten Tetanie. Die klinische Untersuchung deckt dann 1—2 der Kardinalsymptome der Tetanie auf, und die Behandlung mit A T 10 führt zu einem prompten und dauernden Erfolg. Die Schwierigkeit dieser Fälle liegt auf diagnostischem Gebiet. Das führende Symptom läßt, da es noch zu wenig bekannt ist, daß die Tetanie unter derartigen Formen verlaufen kann, die Diagnose oft jahrelang verkennen.

2. Sekundäre Tetanieformen

Hyperventilationstetanie. Durch forcierte etwa 10 Minuten dauernde Atmung lassen sich auch bei jedem Gesunden Parästhesien und ein positives Facialisphänomen auslösen. Wenn die forcierte Atmung bei entsprechender Willensanstrengung fortgesetzt wird, kommt es schließlich zu tetanischen Krämpfen.

absehen, daß bei einer Minderfunktion dieser Organe die Hyperventilation rascher und schneller einen tetanischen Anfall auslöst. Nachdem M. und S. SCHWEIDER gezeigt haben, daß Verbrauch von Kohlensäure zu einer verminderten Gehirndurchblutung führt, ist es fraglich, ob die Auslösung des tetanischen und bei entsprechender Bereitschaft auch des epileptischen Anfalls lediglich Folge der Alkalose ist.

Tetanie bei nervöser Übererregbarkeit. Es ist schon in der älteren Literatur wiederholt darauf hingewiesen worden, daß die Hysterie zu tetanischen Erscheinungen führen kann. Sicher spielt bei dem Zustandekommen tetanischer Anfälle der Hysteriker die Überventilation eine wesentliche Rolle, aber auch die seltenen Anfälle auf die Übernerven kann man wirken in erster

Linie seelische Erregungen mitunter geringfügigster Art. F. F. FOZOLD führt in

prozentuale Häufigkeit der postoperativen Tetanie wechseln je nach Klinik und Operationstechnik. Im allgemeinen kann man mit 1% bei Kropfoperationen rechnen. Die Schwere der Erkrankung wechselt stark und hängt von dem Grade der Schädigung der Epithelkörperchen ab. Neben allerschwersten Formen, die in ihrem Ablauf dem vom Tierversuch bekannten Bild eines schweren Krampf

wenige Stunden nach der Operation einsetzen. Der weitere Verlauf ist in den einzelnen Fällen schwer vorauszusagen. Auch anfangs schwerste Fälle können bald in spontane Heilung übergehen.

Zu der Gruppe der parathyreopriven Tetanie können wir auch diejenigen

chen die Ursache des Auftretens der Tetanie waren. Sehr große Strumen können auch durch Druck die Epithelkörperchen schädigen und so zu einer Tetanie führen. Ein angeborenes Fehlen der Epithelkörperchen wurde jetzt von ROSSLE beschrieben, der auf noch zwei weitere Fälle der Literatur hinweist. Die Kinder starben unter krampfartigen Dauerspasmus unter dem Bilde einer Toxikose.

Epithelkörperchenepilepsie. Typisch epileptische Anfälle können im Verlauf einer jeden Form von Tetanie auftreten. Es ist daher bis zu einem gewissen Grade nicht berechtigt, die Epithelkörperchenepilepsie als eine Sonderform der Tetanie zu betrachten. Wenn dies hier doch geschieht, so nur deswegen weil das klinische Bild einige Besonderheiten bietet. Es können typisch tetanische mit typisch epileptischen Anfällen wechseln, oder es können in einem Anfall

der Absenzen
häufig peri-

odisches Auftreten und Bindungen an bestimmte Tageszeiten (nachts), Menstruationstermine oder Jahreszeiten. Auch bei Fällen die einen rein epileptischen Anfallstyp zeigen, lassen sich die Zeichen der Tetanie wie das ERBSche TROUSSEAU-Signe und CIVROSSER-Sche Phänomen, Hypocalcämie, Katarakt und trophische Störungen nachweisen. Für die Diagnose einer Nebenschilddrüsenepilepsie genügt nach HOESCH das Vorhandensein von zwei für die Tetanie charakteristischen Symptomen. Diese ermöglichen die Abgrenzung gegenüber echten epileptischen oder auch hysterischen Anfällen. Da Gefäßspasmen bei Tetanie nicht selten sind, nimmt man an, daß cerebrale Gefäßspasmen auf tetanischer Grundlage die Ursache der Epilepsie darstellen. Diese Form der Epilepsie soll nach HOESCH in etwa $\frac{1}{3}$ aller Fälle von parathyreopriver Tetanie vorkommen. Da die A.T. 10 Behandlung über die später noch im Zusammenhang zu sprechen sein wird, die epileptischen Anfälle mit Sicherheit kuriert ist, die Erkennung dieser besonderen Form der Tetanie praktisch äußerst wichtig.

Relative Epithelkörpercheninsuffizienz. Einer besonderen Erwähnung bedürfen noch bestimmte Formen der Tetanie, auf die man in den letzten Jahren mehr und mehr aufmerksam geworden ist (FALTA und KAHN, HANSEN, FREUDENBERG, MEESMAN, VEIL u. a.) und die man als relative Epithelkörpercheninsuffizienz bezeichnet. Die typischen nie vor. Die Erkrankung verläuft unter wie Magen- und Darmerkrankungen. Zuständen Migräne usw. deren Zusammenhang verkannt wird. Chronische Magen-ur

tretenen kolkartigen Schmerzen sah z. B. PFLOGG als führendes Symptom
des klinischen Bildes stehen. Besonders charakteristisch sind auch Hautverände-

und Ohnmachtsanfällen. Die von der Tetanie her bekannten tropischen Störungen an Nägeln, Haaren und Zähnen sind auch bei dieser Form häufig. Die Periodizität der Beschwerden mit einem Frühjahrsgipfel oder bei Frauen Beziehungen zur Menstruation sind weitere Hinweise auf den Zusammenhang

daß die Tetanie unter derartigen Formen verlaufen kann, die Diagnose oft jahrelang verkennen.

2. Sekundäre Tetanieformen

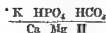
Hyperventilationstetanie. Durch forcierte etwa 10 Minuten dauernde Atmung lassen sich auch bei jedem Gesunden Parästhesien und ein positives Facialisphänomen auslösen. Wenn die forcierte Atmung bei entsprechender Willensanstrengung fortgesetzt wird, kommt es schließlich zu tetanischen Krämpfen.

wird sehr viel Kohlensäure abgegeben, es kommt zu einer Alkalose und damit sekundär zu einer Verminderung der Calciumionen des Blutes mit den Symptomen der nervösen Übererregbarkeit. Die Hyperventilationstetanie hat damit mit der Epithelkörperchenfunktion nichts bzw. sehr wenig zu tun, wenn wir davon absehen, daß bei einer Minderfunktion dieser Organe die Hyperventilation rascher und schneller einen tetanischen Anfall auslöst. Nachdem M. und S. SCHNEIDER gezeigt haben, daß Abatmen von Kohlensäure zu einer verminderten Gehirndurchblutung führt, ist es fraglich, ob die Auslösung des tetanischen und bei entsprechender Bereitschaft auch des epileptischen Anfalls lediglich Folge der Alkalose ist.

Tetanie bei nervöser Übererregbarkeit. Es ist schon in der älteren Literatur wiederholt darauf hingewiesen worden, daß die Hysterie zu tetanischen Erscheinungen führen kann. Sicher spielt bei dem Zustandekommen tetanischer Anfälle der Hysteriker die Überventilation eine wesentliche Rolle, aber auch deren Auslösung nicht nur auf die Über-

sondern Neben hervortretenden Formen kann man auch von ausgeprägte bis deuschten Anfallsauslösend wirken in erster Linie seelische Erregungen mitunter geringfügiger Art. FLEISCHL führt in seiner Monographie eine ganze Reihe derartiger Patienten auf und STOLL hat bisher gehörende Fälle allerdings unter der etwas mißverständlichen Bezeichnung der tetanoiden einer Zigarette
tiven Anfälle

Györgischen Formel



Diese Überlegungen zeigen die vielfachen Zusammenhänge der Elektrolyte im Blut und die Abhängigkeit der Höhe des Ca Gehaltes von vielen Faktoren. Hieraus wird es verständlich, daß es neben der parathyreogenen Tetanie noch andere Formen der Tetanie gibt, die mit dem Parathormon nichts bzw. nur wenig zu tun haben und nur Folge einer Störung des Elektrolytgleichgewichts sind. Bei der Hyperventilationstetanie und bei den meisten Fällen von Magen tetanie ist z. B. die Verschiebung der II Ionen zur alkalischen Seite infolge der starken CO_2 Abgabe bzw. des Chlorverlustes. Das Auftreten tetanischer Symptome nach Gabe von stark wirkenden Diuretika findet z. B. auch in den gleichzeitig stattfindenden starken Chlorverlusten eine Erklärung. Eine Erhöhung der Phosphat Ionen finden wir bei schweren Nierenerkrankungen, woraus wir wohl tetanische Symptome bei manchen Nierenkranken erklären können. Die Beziehungen der Tetanie zur Rachitis beruhen auf dem Anstieg der Phosphat Ionen bei heilender Rachitis. Zur Erklärung der Maternitatstetanie müssen wir uns vergegenwärtigen, welche starke Belastung für den Kalkhaushalt des mütterlichen Organismus das heranwachsende Skelet des Kindes und nach der Geburt die Bildung der calciumreichen Milch bedeuten.

Nach der bisher gegebenen Darstellung gewinnt man den Eindruck, daß das wesentliche Moment für das Zustandekommen der Tetanie eine Erniedrigung des Bluthalkes ist. Die Klinik lehrt uns jedoch, daß wir nur bei einer Minderzahl unserer Tetaniekranken einen erniedrigten Bluthalkwert feststellen können. Trotzdem dürfte bei der Mehrzahl dieser Kranken eine Regulationsstörung des Kalkhaushaltes vorliegen, wie wir der Feststellung von FETTERFIELD verdanken, der in diesen Fällen eine abnorme Reaktion gegenüber AT 10 ermittelte. Der

Normale
kranken
zunächst
therapeut

daß jeder Tetanie eine absolute oder relative Insuffizienz der Epithelkörperchen zu Grunde liegt. Er macht noch weiter auf das Verhalten des Erfolgsorgans auf

Ge
tho

gene
erre
der
Syn
steh

worden hingegen chronische bei Tuberkulose oder Lues. Die Befunde an den übrigen Organen sind sehr dürftig. Am Zentralnervensystem wurden degenerative Veränderungen der verschiedensten Art beschrieben, über deren Bedeutung noch keinerlei Klarheit besteht. In einer Reihe von Fällen wurde man in der letzten Zeit auf cerebrale Verkalkungen aufmerksam, die sich meist symmetrisch in den basalen Ganglien fanden und auch röntgenologisch nachgewiesen wurden. Der Verkalkungsprozeß spielt sich an den Arterien ab. Als Ursache für die Anfälle kommen die Kalkablagerungen kaum in Frage (s. KENDREE und Mitarbeiter).

d) Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen, die zu einer Tetanie führen, wurden in dem Voraufgehenden soweit überhaupt etwas über sie bekannt ist, bereits erwähnt. Die Bindung des Vorkommens der idiopathischen Tetanie an bestimmte Gegenden hat an ähnliche Zusammenhänge zwischen dieser Erkrankung und der Umwelt denken lassen wie beim Kropf. In diesem Sinne spricht auch die Beobachtung, daß die Krankheit verschwindet, wenn Tetaniekranke ein Endemiegebiet verlassen. Ein Zusammenhang zwischen Kropf und Tetanie scheint wahrscheinlich, da Österreich und Heidelberg auch Kropfendemiegebiete sind und McCARRISON z. B. in einigen Talern des Himalaya ebenfalls das gemeinsame Vorkommen von Tetanie und Kropf beobachtet hat. Auf der anderen Seite gibt es aber zahlreiche Kropfgebiete, in denen die Tetanie nicht vorkommt.

Eine wichtige Rolle in der Krankheitsentstehung spielt eine bestimmte Konstitution. Die Tetanie kommt in gewissen Familien gehäuft vor. PERITZ spricht direkt von einer spasmophilen Konstitution. Diese Menschen sind charakterisiert durch asthenischen Habitus, blasser Hautfarbe, livide Verfärbung der Hände, kühle Extremitäten, Magerkeit bzw. Pastosität, Neigung zu Gefäßspasmen und Migräne. Dieser Typus entspricht dem T-Typ (Tetanietyp) JAEHNER. Es sind die Eidetiker im psychischen Hinsicht, leicht erregbare und leicht reizbare Menschen, die schlecht mit dem Leben fertig werden. Der Typ zeigt weitgehende Beziehungen zu dem schizoiden Typ KRETSCHEMER.

Die wichtigsten Unterlagen und Erörterungen über die Pathogenese der Tetanie wurden bereits in dem Abschnitt, der die pathologische Physiologie der Epithelkörperchen behandelt, gegeben, so daß wir uns hier kurz fassen können. Da Tierversuch und menschliche Erkrankung in erfreulicher Übereinstimmung stehen, ist es gestattet, das dort Gesagte auch hier anzuwenden.

Der herabgesetzte Gehalt des Blutes an Calcium, von dem wir auf eine ent-

gehalt des Blutes die einzige Ursache schafft und Blut Ca Spiegel ist zwar

Menge der vorhandenen Ca Ionen ist außer von den Epithelkörperchen auch von anderen Faktoren abhängig. Die Beziehungen ergeben sich aus der Formel

$$\text{nach RONA und TAKAHASHI: } \text{Ca} = k \frac{H}{\text{HCO}_3 \cdot \text{HPO}_4} \text{ oder } \frac{\text{Ca}}{H} \cdot \frac{\text{HCO}_3 \cdot \text{HPO}_4}{H} = k$$

Aus ihr können wir ablesen, daß eine Erhöhung der Bicarbonat- oder Phosphat-Ionen oder eine Verminderung der H-Ionen eine Verminderung der Ca-Ionen zur Folge haben muß. Auch die Frage, welche Kalkfraktion (s. S. 221) ausschlaggebend ist, wurde vielfach erörtert, ohne eine eindeutige Lösung zu finden.

Gron'schen Formel

$$\frac{K \cdot HPO_4 \cdot HCO_3}{Ca \cdot Mg \cdot H}$$

Diese Überlegungen zeigen die vielfachen Zusammenhänge der Elektrolyte im Blut und die Abhängigkeit der Höhe des Ca Gehaltes von vielen Faktoren. Hieraus wird es verständlich, daß es neben der parathyreogenen Tetanie noch andere Formen der Tetanie gibt, die mit dem Parathormon nichts bzw. nur wenig zu tun haben und nur Folge einer Störung des Elektrolytgleichgewichts sind. Bei der Hyperventilationstetanie und bei den meisten Fällen von Magen tetanie ist es die Verschiebung der H Ionen zur alkalischen Seite infolge der starken CO_2 Abgabe bzw. des Chlorverlustes. Das Auftreten tetanischer Symptome nach Gabe von stark wirkenden Diuretica findet z. B. auch in den gleichzeitig stattfindenden starken Chlorverlusten eine Erklärung. Eine Erhöhung der Phosphat-Ionen finden wir bei schweren Nierenerkrankungen, woraus wir wohl tetanische Symptome bei manchen Nierenkranken erklären können. Die Beziehungen der Tetanie zur Rachitis beruhen auf dem Anstieg der Phos

Nach der bisher gegebenen Darstellung gewinnt man den Eindruck, daß das wesentliche Moment für das Zustandekommen der Tetanie eine Erniedrigung des Bluthalkes ist. Die Klinik lehrt uns jedoch, daß wir nur bei einer Minderzahl unserer Tetaniekranken einen erniedrigten Bluthalkwert feststellen können. Trotzdem dürfte bei der Mehrzahl dieser Kranken eine Regulationsstörung des

daß jeder Tetanie eine absolute oder relative Inuffizienz der Epithelkörperchen zu Grunde liegt. Er macht noch weiter auf das Verhalten des Erfolgsorgans aufmerksam. Die Empfindlichkeit des Nervensystems ist sicher individuell sehr verschieden. Die oben angeführten Beobachtungen der Tetanie bei organischen Hirn erkrankungen wie bei vegetativer Übererregbarkeit sprechen eindeutig in diesem Sinne. Es ist durchaus wahrscheinlich, daß normal funktionierende Epithel-

Bei Nebenschilddrüseninsuffizienz ist die Empfindlichkeit gegenüber dem Parathormon

liegt in wässriger Lösung vor und kann subcutan oder intravenös, aber nicht peroral gegeben werden. Die Wirkung tritt bei subcutaner Gabe nach etwa

gang in die Therapie der Tetanie gefunden, da uns in dem A T 10 (S. 225) ein Präparat zur Verfügung steht, das in mancher Hinsicht den Vorzug verdient. Mit dem Parathormon hat es gemeinsam, daß Überdosierungen schwere Schädigungen

setzt sehr langsam und protrahiert ein. Der erste Effekt ist erst nach 2—3 Tagen zu beobachten. Im Falle einer einmaligen Dosis besteht die Gefahr, daß mit großer Vorsicht verschiedene Dosen für die Dauertherapie kann nur unter ständiger Kontrolle des

erscheinen große Mengen von Ca im Harn. Es genügt die quantitative Probe mit dem Reagens von SULKOWITSCH. Aus dem Grad der Fällung läßt sich der Ca-Gehalt mit hinreichender Genauigkeit schätzen. Das Reagens hat folgende Zusammensetzung: Oxa-dest 150. Ist die für diese unbedenklich. Behandlung gibt man in 30 Tropfen = 1 ccm. Stoßtherapie kann man meistens 1—10 ccm pro Methode anfangs jeden 2. Tag bestimmen. Später genügen vierwöchentliche und in gut eingestellten Fällen körperlichen Anstrengungen vor sind erhöhte Gaben notwendig. Ich nicht übersteigen. Die A T 10 kennen. Sie ist bei jeder Form der sind nach MARX selten beobachtet. In diesen Fällen hat sich gezeigt, daß keine Erfolge auf A dosierung

Durch die Einführung des Parathormons und des A T 10 in die Behandlung der Tetanie und die Epithelkörperchentransplantationen, die früher teilweise mit

Erfolg von den verschiedensten Seiten durchgeführt wurden überflüssig geworden. Noch haben MAYER und CASTILLO erneut über erfolgreiche Implantationen berichtet. Sie verstanden als Viterial Drüsen von Nuss borenen und ernichten in dem ersten ihrer 3 Fälle einer postoperativen Tetanie durch Finglingung in die A. renkapel einen Dauereffig. In dem zweiten Fall hielt der Erfolg 12 in dem dritten 4 Monate an.

Wir fassen zusammen. Im Mittelpunkt der heutigen Therapie der Tetanie steht die A. T. 10 Behandlung. Diese kann wegen ihrer besonderen Gefahren und ihrer individuellen Dosierung nicht in der freien Praxis eingeleitet werden. Sondern gehört in die Hand des Klinikers der vorsichtig die optimale Dosis ermittelt. Ist diese Dosis einmal festgestellt so ist die weitere Überwachung des Kranken Sache des praktischen Arztes der aber auch auf gelegentliche Blutkalkuntersuchungen nicht verzichten darf. Diese Besonderheiten der Tetaniebehandlung lassen diese Therapie nur für schwere und mittelschwere Fälle vorbehalten. Während die leichten mit den eingangs erwähnten diätetischen Maßnahmen und unterstützender Kalktherapie hinreichend beeinflußt werden können. Auch bei einer A. T. 10 Behandlung ist eine vermehrte orale Kalkzufuhr anzuraten. doch brauchen nicht die eingangs genannten hohen Dosen gegeben zu werden.

2. Die Therapie des tetanischen Anfalls. Zur Behebung des akuten Anfalls kann man zunächst die intravenöse Calciuminjektion von 20–30 cm Calcium chlorat in 10% Lösung oder auch Calcium Sandoz versuchen. Meistens erlebt man daß die Symptome schlagartig verschwinden. doch ist diese zunächst sehr befriedigende Wirkung nur vorübergehend. da sich bald neue Anfälle einstellen. Da A. T. 10 erst nach einigen Tagen wirkt ist Parathormon in der Therapie des schweren und bedrohlichen Anfalls nicht zu entbehren. Für diese Zwecke kommt nur die intravenöse Verabfolgung von 60–100 Einheiten in Frage. In etwa 15–20 Minuten ist mit dem Wirkungseintritt zu rechnen. Bei schweren Fällen insbesondere dann wenn Parathormon nicht zur Verfügung steht muß man zuweilen zu Narkotica greifen. Chloralhydrat Urethan oder Luminal sind die Mittel der Wahl. Die beiden ersteren werden am besten als Klyster (0.5 g Chloralhydrat bzw. 0.5–1.0 g Urethan) verabfolgt. Luminal kann als Luminalnatrium injiziert werden. Es muß aber betont werden daß diese Behandlung nur einen Nothbehelf darstellt und eine Hilfsmaßnahme bis eine spezifisch wirkende Behandlung durchgeführt werden kann. Die Spasmodie der Kinder spricht wo bereits erwähnt werden kann antitetanischen Maßnahmen nicht an. sontern be darf in erster Linie einer antirachitischen Therapie. Diese Behandlung muß vorsichtig eingeleitet werden da durch eine Höhensonnenbestrahlung eine Tetanie die vorher nur latent bestand manifest werden kann. FREYBERGER empfiehlt Einleitung der Therapie mit Ammoniumchlorid in 10% ige Lösung 0.10 g pro die oder das leichter ein zunehmen (monophosphor) or-aure Ammonium (13 100) 100–1.00 cm pro die.

D. Die Rolle der Epithelkörperchen bei anderen Krankheiten.

Die klinischen Beobachtungen bei Tetanie und bei der Ostitis fibrosa generalisata haben den Gedanken nahegelegt daß eine ganze Zahl weiterer heute noch ätiologisch unklarer Krankheitsbilder mit einer Dysfunktion der Epithelkörperchen im Zusammenhang stehen können. Zusammenfassen kann über alle diese Vermutungen von denen einige im einzelnen kurz besprochen werden sollen.

und Linsenkatarakte nicht selten. Eine große Zahl von Autoren hat über leicht erhöhte bis hoch normale Kalkwerte berichtet. LERICHE und JURY haben an einer recht großen Zahl von Fällen ein Epithelkörperchen entfernt, das histologisch immer normal war. Die Operationen waren zum Teil erfolgreich. HOFF

gehalt der Haut schon in der Norm so starken Schwankungen unterliegt, die

naudische Gangrän,
Störung des Kalk-
ursächlich beteiligt
mit wechselnden und

wenig einheitlichen Resultaten vor

Nierensteine. Bei längerer Dauer der Otitis fibrosa generalisata kommt es fast ohne Ausnahme zu Steinbildungen in den Nieren. Diese lassen sich auch experimentell im Tierversuch erzielen. Es ist daraus die sehr naheliegende

Schlußfolger-
Steinerkrank

in Zusammen-

Entfernung

wurde diese Operation auch nach operativer Steinentfernung durchgeführt, um

prophylaktisch die Neubildung von Steinen zu verhindern.

II. Hypofunktion der Epithelkörperchen.

Eine Minderfunktion der Epithelkörperchen wurde angenommen bei Epilepsie, Migräne, Myasthenie, Myotonie und dem Linsenkatarakt. Die Zusammenhänge mit der Epilepsie sind bei Besprechungen der Tetanie erörtert worden. Im Laufe der Tetanie kann es als besondere Form zu echten epileptischen Anfällen kommen. Diese heute als Nebenschilddrüsenepilepsie bezeichnete Erkrankung hat mit der genuine Epilepsie nichts zu tun. Die Neigung zu Gefäßspasmen schafft eine besondere Disposition zur Migräne. Diese kann das führende Symptom bei den als latente Tetanie bezeichneten Formen sein. Damit ist aber nicht gesagt, daß eine Minderfunktion der Epithelkörperchen in den sicher sehr verschiedenen Ursachen der Migräne immer eine Rolle spielt. Nur die Zusammenhänge mit dem Linsen- katarakt erfordern noch eine kurze Besprechung. Das Auftreten des Kataraktes bei Tetanie war die Veranlassung, auch den Katarakt überhaupt auf eine Epithelkörpercheninsuffizienz hin zu untersuchen. Nur Kranke mit Schichtstar wiesen nach den Untersuchungen von MEESMAN in einer relativ hohen Prozentzahl Tetaniesymptome auf. Die Entstehung dieser Starform auf der Basis der Hypocalcämie bzw. Tetanie ist daher sehr wahrscheinlich.

Die Ausbildung von Geschwüren im Intestinaltrakt bei experimenteller Vergiftung mit Parathormon wie bei parathyreoprivierter Tetanie und die Beziehungen zu chronischen Magenkrankungen und der Tetanie haben auch an eine Beteiligung der Nebenschilddrüse in der Ulcergenese denken lassen. Aber auch hier haben die Untersuchungen des Kalkstoffwechsels in der Mehrzahl der

mitgeteilten Fälle keine eindeutigen Abweichungen ergeben. Über erfolgreiche Behandlung mit Parathormon ist zwar gelegentlich berichtet worden, doch besagt dies natürlich nichts für die ursachliche Bedeutung einer Hypofunktion der Epithelkörperchen in der Krankheitsgenese.

Zusammenfassend dürfen wir also sagen, daß eine große Zahl der verschiedenen Krankheitsbilder gewisse klinische Zeichen aufweist, die an eine Störung der Epithelkörperchen denken läßt. In keiner der angeführten Krankheiten — die Aufzählung ist noch keineswegs vollständig — wird man aber die Mitbeteiligung der Nebenschilddrüse als erwiesen betrachten. Es fehlen abgesehen von Symptomen, die in diesem Hin- und Herbeweg für eine Störung in diesem Zusammenhang Grenzwerte, die wir noch

in den Bereich der Norm rechnen, und den wenigen Zahlen, die wir als pathologisch bezeichnen dürfen, steht die Mehrzahl normaler Werte gegenüber. Auch die therapeutischen Erfolge, die die Entfernung der Epithelkörperchen oder die Parathormon bzw. AT 10 Behandlung aufzuweisen haben, besagen nichts für die Bedeutung der Epithelkörperchen im Krankheitsgeschehen.

Diese Erörterungen sollen lediglich vor voreiligen Schlüssen bezüglich der Pathogenese vieler noch heute unklarer Krankheitsbilder warnen. Anders müssen wir uns verhalten gegenüber den zweifellos vorhandenen praktischen Erfolgen. Hier muß offen zugegeben werden, daß die von ernsthaften Autoren berichteten Erfahrungen über die Erfolge bei operativer Entfernung der Epithelkörperchen bei Sklerodermie, chronischen Arthritiden, Nierensteinen und anderen oben aufgeführten Krankheiten so gut sind, daß ein derartiger Eingriff bei richtiger und vorsichtiger Indikationsstellung heute als gerechtfertigt angesehen werden kann. Insbesondere auch deswegen, weil es sich um einen relativ leichten Eingriff handelt und die erwähnten Krankheiten alle durch andere therapeutische Maßnahmen nicht bzw. nur sehr unvollkommen zu beeinflussen sind.

Die Thymusdrüse und ihre Krankheiten.

A. Anatomie.

An der Thymus unterscheiden wir einen Mark- und einen Rindenteil. Die Rinde enthält reichlich Rundzellen vom Charakter der Lymphocyten. In allen Teilen der Drüse findet sich ein fächerförmiges Reticulum, das in der Marksubstanz stark überwiegt. Auch eosinophile Zellen kommen in kleineren Mengen regelmäßig vor. In dem Mark finden wir die für das Organ charakteristischen Hassall'schen Körperchen, die nach Ansicht der meisten Autoren aus den Reticulumzellen durch exzentrisch fortschreitende Vergrößerung entstehen. Die Hassall'schen Körperchen erreichen meist eine Größe von 50 μ . Sie können jedoch auch erheblich größer werden. Die Rundzellen des Rindenteils sind Lymphocyten. Nur DIXON sieht sie als spezifische Zellen an, die er als Thymocyten bezeichnet. Die Ähnlichkeit der Rinde mit dem lymphatischen Apparat erstreckt sich auch auf das Verhalten gegenüber Röntgenstrahlen, Toxininjektionen und serologischen Reaktionen. Nur bei Krankheiten zeigt die Thymusrinde ein von den Lymphdrüsen abweichendes Verhalten.

In neuerer Zeit hat WEISS über morphologische Untersuchungen an der Thymus berichtet. Sie waren eine Befestigung erhaltener zu einer neuen Auffassung über den Aufbau des Organs führen müssen. Nach WEISS ist

die Drüse so mit Lymphocyten überladen daß ihre wahre Struktur fast unkenntlich ist. Nur beim Erwachsenen läßt sie sich erkennen. Hier beschreibt WRISE einzelne im Mark gelegene Tubuli die meist zu mehreren zusammen gelagert sind und deutliche Zeichen einer sekretorischen Tätigkeit erkennen lassen. Die HASSALL'schen Körperchen sind nach ihm nur zugrunde gegangene Tubuli. Jeder Tubulus steht mit einem Lymphgefäß in Verbindung daß das Sekret abführt. Nach HAMMAR handelt es sich bei diesen Gebilden aber nur um mit Epithel ausgekleidete Hohlräume wie man sie in der Altersthyreus gar nicht so selten zu sehen bekommt.

Die Größenverhältnisse des Organs die früher zu mancherlei irrigen Vorstellungen geführt haben sind von HAMMAR eingehend untersucht worden und dürfen heute auf Grund dieser Untersuchungen als endgültig geklärt gelten. Das Thymusgewicht ist auch in der Norm sehr starken Variationen unterworfen. Es steigt bis zur Pubertät an. Dieser Gewichtsanstieg beruht auf einer Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Nach der Pubertät setzt sich die Zunahme des Zwischengewebes unter gleichzeitiger starker Fettanlagerung fort. Die Rinde unterliegt zuerst einer Rückbildung erst später folgt das Mark. Die HASSALL'schen Körperchen vermindern sich ebenfalls und verschwinden schließlich ganz so daß in vorgeschrittenem Alter histologisch kaum noch etwas von dem Organ nachzuweisen ist.

Außer dieser Altersinvolution kennen wir noch eine akzidentelle Involution. Diese kommt als Folge von Unterernährung, nach Infektionen, nach Röntgenbestrahlung in der Gravidität und mit den Jahreszeiten zur Beobachtung. Diese Involution entwickelt sich in ähnlicher Weise wie die physiologische. Die Lymphocyten der Rinde wandern aus oder sterben ab. In den Reticulumzellen treten Fettkörperchen auf. Die HASSALL'schen Körperchen zeigen eine zahlenmäßige Abnahme und eine Verminderung ihrer Größe. Nur bei dem Infektionstyp gehen eine Vermehrung und Hypertrophie der Verminderung voraus. Die Faktoren die auf das Parenchym und die HASSALL'schen Körperchen einwirken sind verschiedener Natur. Die Graviditätsinvolution ist auch für den Menschen nachgewiesen. Die Saisoninvolution ist in erster Linie von den winterschlafenden Tieren bekannt aus röntgenologischen Studien von SCHÖNFFELD ist es wahrscheinlich daß sie auch für den Menschen gilt. SCHÖNFFELD fand in 4 von 5 Fällen einer an sich symptomlosen Vergrößerung des Organs bei Kindern im Frühjahr eine Zunahme.

Von Thymushyperplasie sprechen wir dann wenn das Organ die heute als Norm anerkannte Größe überschreitet. Ein besonderes histologisches Kriterium für diesen Zustand gibt es nicht. Die Involution ist vorzugsweise ein Prozeß die Hyperplasie ein Zustand (HAMMAR). Die Beurteilung wann eine wirkliche Hyperplasie vorliegt ist sehr schwierig. Es ist nicht mit der Feststellung einer Zunahme

entwickelt

ermittelt

die Hyper
und bei "

thymico lymphaticus wird später noch zu berichten sein. Die Thymushyperplasie ist in erster Linie wieder die Folge des Lymphocytenreichtums die Zahl der HASSALL'schen Körperchen beeinflusst die Größe des Organs nur wenig. HAMMAR hat erst kürzlich darauf hingewiesen daß Thymushyperplasie nicht gleichbedeutend ist mit Hyperthyreus.

Dies sind in Kürze die wichtigsten anatomischen Daten. Da sie die einzig wirklich zuverlässigen Unterlagen darstellen die wir über das Organ besitzen

in ihrem Ausmaß verschieden. Carnivore zeigen im allgemeinen einen schwereren Diabetes als Herbivore.

Insulin ist in der Lage die gesamte Stoffwechselstörung zu beheben. Die vermehrte Verbrennung von Eiweiß und die unvollkommene Verbrennung der Fette hängen also auf das engste mit der Störung im Kohlenhydratstoffwechsel zusammen. Die Zufuhr von Insulin in möglichst kleinen und häufigen Dosen macht die pankreaslosen Tiere wieder völlig normal. Sie können mit Hilfe von Insulin unbegrenzt am Leben erhalten werden.

III. Vorkommen von Insulin.

Insulin ist in dem Pankreas aller Wirbeltiere vorhanden. Es besteht kein Anhaltspunkt dafür, daß es sich chemisch bei den verschiedenen Tieren voneinander unterscheidet. Daher ist Insulin jeder Tierart für die Behandlung des menschlichen Diabetes geeignet. Im menschlichen Pankreas hat man etwa 150 E festgestellt. Im Organismus wird es relativ rasch vernichtet. In der Pankreasvene läßt es sich in erhöhter Menge nachweisen, im peripheren Blut wird es rasch zerstört. Die

den Verhältni-

Transfusion

BOLLER ULLMAN

1—2 Einheiten Insulin enthalten waren. Der Insulinnachweis in der Leber, im Muskel oder in dem Harn ist nicht geglückt. Beim Embryo setzt die Insulinproduktion dann ein, wenn die ersten Inselzellen auftreten. Beim Kuken ist dies nach den interessanten Befunden von NEEDHAM am 11. Lebenstage der Fall. Bis zu diesem Lebenstag ist beim Kuken Glykogen außerhalb des Körpers nachweisbar, die freie Glukose im Embryo steigt langsam an, der Fettgehalt ist sehr gering. Am 11. Lebenstag mit der Entwicklung der Inseln ändern sich diese Verhältnisse schlagartig. Das Leberglykogen steigt steil an, der Glykogengehalt außerhalb des Embryos geht zurück, ebenso die freie Glukose im Embryo, der Fettgehalt nimmt zu. Insulin passiert auch die Placenta. Wir wissen von Beobachtungen bei Menschen, daß das Pankreas des wachsenden Kindes vikarierend für das Pankreas der Mutter eintreten kann und sogar die Zeichen einer Hyperplasie der Inselzellen nachweisbar sind. Im Pflanzenreich kommen insulinähnliche Stoffe vor, die als Glykogenine bezeichnet werden, aber weder in ihrer biologischen Wirkung noch in ihrer chemischen Struktur mit Insulin gleichgesetzt werden können.

IV. Die Wirkungen des Insulins.

Die Injektion von Insulin führt zu einem Abfall des Blutzuckers, dessen Ausmaß mit der Dosis in einer Beziehung steht. Starker und plötzlicher Sturz

der Blutzucker-Ausschüttung von

Glukose. Der Vorgang

der Glykogenabbau

gegenwart von Insulin

ist weiter, daß Insulin

am Punkt des Hormons

Entfernung glykogen

reich. Nur der Herz

istgestellt, daß er bei

Glykogengehalt bei In-

jektionen von BRENTANO

führt Insulin direkt zu einer Verschiebung des Glykogens von der Leber zur Muskulatur. Adrenalin wirkt entgegengesetzt, das wird durch neuere Untersuchungen von BARNES bestätigt. Injiziert man einem Versuchstier Glukose, so werden 62% als Glykogen in der Leber abgelagert. Mit einer zusätzlichen

Muskel- und zu einer Speicherung in der Leber. Daraus erklärt sich die bekannte Tatsache, daß die Leber des Diabetikers keineswegs immer an Glykogen verarmt ist, sondern mitunter sogar einen hohen Glykogengehalt aufweist. Nach Entfernung der Leber verschwindet der Zucker bei Anwesenheit von Insulin rascher aus dem Blut als vorher. Außer dem mit der Nahrung zugeführten Zucker ist die bei der Muskelaktivität entstehende Milchsäure eine weitere Quelle des Glykogens. Auch die Bildung des Glykogens aus Milchsäure wird durch Insulin gefordert. Nach den interessanten Befunden von KREBS und JOHNSON scheint dem Insulin auch eine Aufgabe in dem Citronensäurezyklus zuzukommen. Die Autoren fanden den Sauerstoffverbrauch des Muskels nach Zusatz von Citrat und Insulin gesteigert. Auf den Vorgang der Glykoneogenese d. h. der Bildung von Zucker aus Eiweiß und Fett, wie er im diabetischen Organismus eine bedeutende Rolle spielt, wirkt Insulin im hemmenden Sinne ein. Nach CORI und MITCHELLHEIM hebt Insulin die durch Nebennierenrinden- und Hypophysenvorderlappenextrakt bewirkte Hemmung der Phosphorylase wieder auf (s. S. 37).

V. Steuerung der Insulinabgabe.

Die Glykogenbildung in der Leber und Muskulatur und der Abbau des Glykogens zu Zucker unterliegen einem sehr komplizierten hormonal-nervösen

den erhöhten Blutzucker für kurze Zeit ein etwas niedrigerer Blutzucker folgt, eine hypoglykämische Nachschwankung. Gibt man in dieser Phase erneut Zucker, so findet kein oder nur ein sehr geringfügiger Wiederanstieg des Zuckers statt, da noch genügend Insulin vorhanden ist, um auch diesen Zucker zu verarbeiten (Strübeckeffekt). Ob der erhöhte Blutzucker direkt oder indirekt die Ausschüttung des Insulins veranlaßt, ist noch nicht ganz geklärt; ersteres ist aber wahrscheinlicher. Eine Entfernung des Pankreas oder die Implantation der Drüse an einem anderen Ort ändern an der Blutzuckerregulation nichts. TUCKER und LA BARRE haben durch sehr interessante Versuche mit gekreuzter Zirkulation an mehreren

offen ist. Als hormonaler Antagonist wirkt das Adrenalin. Adrenalin fordert die Glykogenolyse und hemmt die Glykogenbildung. Ob das Adrenalin aber an der Regulation des Blutzuckers abgesehen von extremen Bedingungen beteiligt ist, muß als durchaus fraglich hingestellt werden, da die in dem Blut vorhandenen Adrenalinmengen viel zu gering sind, um Wirkungen auf den Blutzucker und Glykogenbestand der Leber zu entfalten (s. S. 251). Die meisten Untersuchungen lassen sich in ihren Schlussfolgerungen allzuweit mit die Wirkungen

in ihrem Ausmaß verschieden. Carnivore zeigen im allgemeinen einen schwereren Diabetes als Herbivore.

Insulin ist in der Lage, die gesamte Stoffwechseltätigkeit zu vermehren, die Verbrennung von Eiweiß und Kohlenhydraten also auf das engste mit der Sauerstoffzufuhr zusammenhängen. Die Zufuhr von Insulin in die Blutbahn macht die pankreaslosen Tiere wieder in der Lage, Insulin unbegrenzt am Leben erhalten zu können.

III. Vorkommen von Insulin.

Insulin ist in dem Pankreas aller Wirbeltiere vorhanden. Es besteht kein Anhaltspunkt dafür, daß es sich chemisch bei den verschiedenen Tieren voneinander unterscheidet. Daher ist Insulin jeder Tierart für die Behandlung des menschlichen Diabetes geeignet. Im menschlichen Pankreas hat man etwa 150 E festgestellt. Im Organismus wird es relativ rasch vernichtet. In der Pankreasvene läßt es sich in erhöhter Menge nachweisen, im peripheren Blut wird es rasch zerstört. Die Tagesproduktion an Insulin läßt sich schwer angeben, da sie ganz von den Verhältnissen abhängt. Transfusion.

BOLLER UND

1—2 Einheiten Insulin enthalten waren. Der Insulinnachweis in der Leber, im Muskel oder in dem Harn ist nicht geglückt. Beim Embryo setzt die Insulinproduktion dann ein, wenn die ersten Inselzellen auftreten. Beim Kücken ist dies nach den interessanten Befunden von NEEDHAM am 11. Lebenstage der Fall.

Verhältnis von Insulin zum Blutzucker. Der Insulin- und Blutzuckergehalt außerhalb des Körpers. Fettgehalt.

Beobachtungen bei Menschen, daß das Pankreas des wachsenden Kindes vikarierend für das Pankreas der Mutter eintreten kann und sogar die Zeichen einer Hyperplasie der Inselzellen nachweisbar sind. Im Pflanzenreich kommen insulinähnliche Stoffe vor, die als Glykogenine bezeichnet werden, aber weder in ihrer biologischen Wirkung noch in ihrer chemischen Struktur mit Insulin gleichgesetzt werden können.

IV. Die Wirkungen des Insulins.

Die Injektion von Insulin führt zu einem Abfall des Blutzuckers, dessen plötzlicher Sturz Ausschüttung von Adrenalin bewirkt. Der Vorgang des Glykogenaufbaus zur rechten Zeit und in dem erforderlichen Maße nur bei Gegenwart von Insulin möglich. Aus Versuchen an überlebender Leber ergibt sich weiter, daß Insulin den Glykogenabbau hemmt. Ein weiterer wichtiger Angriffspunkt des Hormons liegt in der Muskulatur. Der durch Hunger oder Pankreasentfernung glykogenarm gemachte Muskel wird durch Insulin wieder glykogenreich. Nur der Herzmuskel macht hiervon eine Ausnahme, ja es wurde sogar festgestellt, daß er bei Insulinmangel an Glykogen zunimmt und daß sich sein Glykogengehalt bei Insulingaben wieder normalisiert. Nach den Untersuchungen von BRENTANO

führt Insulin direkt zu einer Verschiebung des Glykogens von der Leber zur Muskulatur. Adrenalin wirkt entgegengesetzt, das wird durch neuere Untersuchungen von BRIDGE bestätigt. Injiziert man einem Versuchstier Glukose, so werden 62% als Glykogen in der Leber abgelagert. Mit einer zusätzlichen kleinen Dosis von Insulin sind es nur noch 32% mit einer größeren 13%. Das Muskelglykogen verhält sich entgegengesetzt. Die entsprechenden Zahlen lauten 48, 69 und 78%. Insulinmangel führt zu einer Verminderung des Glykogens im

fernung der Leber verschwindet der Zucker bei Anwesenheit von Insulin rascher aus dem Blut als vorher. Außer dem mit der Nahrung zugeführten Zucker ist die bei der Muskelatigkeit entstehende Milchsäure eine weitere Quelle des Glykogens. Auch die Bildung des Glykogens aus Milchsäure wird durch Insulin gefordert. Nach den interessanten Befunden von KREBS und JOHNSON scheint dem Insulin auch eine Aufgabe in dem Citronensäurezyklus zuzukommen. Die Autoren fanden den Sauerstoffverbrauch des Muskels nach Zusatz von Citrat und Insulin gesteigert. Auf den Vorgang der Glykoneogenese, d. h. der Bildung von Zucker aus Eiweiß und Fett wie er im diabetischen Organismus eine bedeutende Rolle spielt, wirkt Insulin im hemmenden Sinne ein. Nach CORI und Mitarbeiter hebt Insulin die durch Nebennierenrinden und Hypophysenvorderlappenextrakt bewirkte Hemmung der Phosphorylase wieder auf (s. S. 37).

V. Steuerung der Insulinabgabe.

Die Glykogenbildung in der Leber und Muskulatur und der Abbau des Glykogens zu Zucker unterliegen einem sehr komplizierten hormonal nervösen Regulationsmechanismus, dessen eine Komponente das Insulin ist. Die Bildung

den erhöhten Blutzucker für kurze Zeit ein etwas niedrigerer Blutzucker folgt, eine *hypoglykämische Nachschüttung*. Gibt man in dieser Phase erneut Zucker, so findet kein oder nur ein sehr geringfügiger Wiederanstieg des Zuckers statt, da noch genügend Insulin vorhanden ist, um auch diesen Zucker zu verarbeiten (Staubeffekt). Ob der erhöhte Blutzucker direkt oder indirekt die Ausschüttung des Insulins veranlaßt ist noch nicht ganz geklärt, ersteres ist aber wahrscheinlicher. Eine Enttfernung des Pankreas oder die Implantation der Drüse an einem anderen Ort ändern an der Blutzuckerregulation nichts. ZUNZ und LA BARRE haben durch sehr sinnreiche Versuche mit geklammter Zirkulation an mehreren

an der Regulation des Blutzuckers abgesehen von extremen Bedingungen, beteiligt ist, muß als durchaus fraglich hingestellt werden, da die in dem Blut vorhandenen Adrenalinmengen viel zu gering sind, um Wirkungen auf den Blutzucker und Glykogenbestand der Leber zu entfalten (s. S. 251). Die meisten Untersuchungen lassen sich in ihren Schlußfolgerungen allzusehr durch die Wirkungen

auf das in der Zona reticularis und dem Mark zum Teil aus wandlungslosen Bluträumen besteht. Die Gefäße des Rinden- und Markabschnittes sammeln sich zum größten Teil in der Vena centralis. Zu einem kleinen Teil bestehen Verbindungen zu den Milz-Pankreas- und Leberkapselvenen (KUTSCHERA, AICHBERGER). Durch diese Verbindung gelangt ein Teil des Blutes in die Pfortader, während die Zentralvene rechts in die Vena cava und links in die Vena renalis einmündet. An der Zentralvene findet sich ein starker Muskelwulst, der wohl in der Lage ist, den Blutabfluß zu drosseln. Die Nebennieren sind das am besten mit Blut versorgte Organ des menschlichen Körpers.

Die nervöse Innervation des Vagus durchläuft den Gang

... ..

lassen und die Vermutung nahegelegt, daß hier eine Sekretion direkt in die Nervenbahn hinein erfolgen kann (LICHTWITZ).

Bei den meisten Säugetieren und dem Menschen finden sich nicht selten *akzessorische Nebennieren*. Sie bestehen nur aus Bindengewebe und liegen in dem Nierenfett sowie im Abdomen, besonders in der Nähe der Sexualdrüsen. Sie sollen nach GROELLMANN in ihrem Aufbau etwas von dem Rindenteil der Drüse abweichen.

An der Rinde unterscheiden wir die Zona glomerulosa, fasciculata und reticularis. Die Zona glomerulosa besteht aus einer 2—3reihigen Schicht kleiner rundlicher Zellen mit einem sehr chromatinreichen Kern. Die Fasciculata, die den Hauptanteil der Rinde ausmacht, setzt sich aus Strängen großer Zellen mit einem hellwabigen Protoplasma zusammen. Die Zona reticularis ist wieder schmaler und zeigt kleine Zellen in regelloser netzformiger Anordnung.

Nach den Studien BACIMANs zeigen die Zellen der Zona fasciculata eine ganz unregelmäßige Anordnung, besonders in der Grenzzone. Es besteht kein Anhaltspunkt dafür, daß hier ein einheitliches, alle 3 Zonen umgreifendes Rohrsystem wie es als Epinephron von V. LUCADOU beschrieben worden ist, besteht.

Besonders auffallend ist der Gehalt der Rinde an fettfarbbaren Substanzen, bei denen es sich im wesentlichen um Cholesterin und Cholesterinester handelt. Über die Bedeutung dieser Lipide, die sich auf Grund histochemischer Methoden überwiegend in den oberen zwei Dritteln der Zona fasciculata, nur selten in der Zona reticularis und nie in der Zona glomerulosa oder dem Mark finden, ist nichts Sicheres bekannt, aber sehr viel vermutet worden. Die chemische Analyse hat im Gegensatz zu den histochemischen Methoden einen besonders reichlichen Gehalt des Markes an freiem Cholesterin ergeben, während Cholesterinester sich auf Mark und Rinde ziemlich gleichmäßig verteilen. Schlußfolgerungen aus den mit histochemischen Methoden gewonnenen Ergebnissen sind daher kaum möglich. Der auffallende Befund läßt daran denken, daß die Lipide mit der sekretorischen Funktion des Organs in einem gewissen Zusammenhang stehen, zumal Beziehungen zwischen Cholesterinstoffwechsel und Nebennierenrinde experimentell sichergestellt sind.

Die *Marksubstanz* besteht aus großen, scheinbar unregelmäßig angeordneten, polygonalen Zellen, die von einem feinen Reticulum umgeben sind. Der Kern der Zellen ist groß und bläschenförmig. Die Markzellen zeigen einen starken und für sie charakteristischen Gehalt an chromfärbbaren Substanzen (chromaffines Gewebe). Chromfärbbarkeit wie Vacuolengehalt sind einem nicht unerblicklichen Wechsel unterworfen und sollen der morphologische Ausdruck für die Bildung des Adrenalins sein. Ceringe Chromfärbbarkeit und starker Vacuolengehalt werden als Zeichen einer vermehrten Adrenalinbildung angesprochen (STÄEMMLER). Das Nebennierenmark ist nur ein Teil des sog. chromaffinen Systems, zu dem außer dem Mark die Paraganglien des Sympathicus gehören.

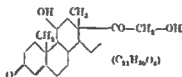
Die enge anatomische Nachbarschaft von Nebennierenrinde und Mark bei allen höheren Wirbeltieren wurde von vielen Autoren wegen der entwicklungsgeschichtlichen und funktionellen Verschiedenheiten nur als ein Zufallsprodukt betrachtet. TRENDLENBURG prägte den oft zitierten Vergleich zwischen Schilddrüse und Nebenschilddrüse, bei dem nur übersehen wurde, daß zwischen diesen

B. Physiologie.

I. Die Nebennierenrinde.

a) Chemie der Rindenhormone. Nachdem ROCOFF und STEWARDT 1927 und SWINGLE und PRIESTER 1929 ein Verfahren zur Herstellung von wirksamen Nebennierenrindenextrakten ausgearbeitet hatten, hat sich die chemische Forschung sehr intensiv mit dem Problem der chemischen Konstitution der bzw.

Substanzen befaßt, die alle zu den Steroiden gehören und in ihrem Aufbau mit



STEARNS gehört und als Corticosteron bezeichnet. Er hat vorstehende Konstitutionsformel. Das Corticosteron wurde lange Zeit als das 'Rindenhormon' angesehen. Amerikanische Forscher (KATZENBACH, LOLE, BRITTON u. a.) zeigten jedoch, daß es eine ganze Reihe von Steroiden in der Nebenniere gibt, die biologisch aktiv sind und mit verschiedenen Testmethoden ausgewertet differierende Wirkungen entfalten. Sehr bemerkenswert und von praktischer Bedeutung ist die Tatsache, daß außer den Steroiden auch eine amorphe Fraktion aus der Nebennierenrinde namentlich im Überlebens-test sehr wirksam ist. BRITTON und

ALLINE zeigten z. B. daß bei der Nebennierenlosen Katze 20—50 mg Desoxy corticosteron 20—50 cem Rindenextrakt unterlegen sind. Um was für Substanzen es sich bei der amorphen Fraktion handelt, ist noch ungeklärt. Die nachstehende Tabelle zeigt nach INGLE die 6 Steroide und ihre verschiedenen Wirkungen, auf die später noch eingegangen werden soll.

Tabelle 11 Die ungefähre quantitative Wirkung der bekannten aktiven Prinzipien der Nebennierenrinde für 4 verschiedene Wirkungseffekte¹ (nach INGLE)

Steroid	Erhaltung des Lebens	Elektrolyt stoffwechsel	Arbeits- leistung	Kohlenhydrat stoffwechsel
Corticosteron	2	2	3	3—4
11 dehydrocorticosteron	"	"	2	2—4
17 hydroxy 11 dehydrocorticosteron	1—3	Na Aussche- dung?	4	4
17 hydroxycorticosteron	1—3	Na Aussche- dung?	4	4
11-desoxycorticosteron	4	4	1	1
11-desoxy 17 hydrocortico- steron	1—2	"	0—1	0—1
amorphe Fraktion	4	"	1—2	"

¹ Geringe Wirksamkeit = 1, starke 4

Außer diesen Steroiden fand REICHSTEIN noch eine im Hähnenkammtest wirksame Substanz, die er als Adrenosteron bezeichnete sowie oestrogen wirkende Fraktionen.

b) Die Folgen der Nebennierenentfernung. Die Nebennierenrinde ist ein lebenswichtiges Organ. Nebennierenlose Tiere sterben innerhalb weniger Tage, soweit die Anwesenheit von akzessorischem Gewebe das rasch hypertrophierte Tier nicht verhindert. Die Symptome, unter denen die Tiere zugrunde gehen, sind sehr charakteristisch. Zuerst verweigern sie die Nahrung und werden träge und langsam, dann stellen sich Muskelschwäche ein, mitunter auch Stühle. Der Blutdruck sinkt ab. Die verminderte und die Körpertemperatur sinkt. Die Tiere sind in der Lage, ihre Körpertemperatur konstant zu halten. In einem komatösen Zustand mitunter mit Krämpfen endet dann das Leben. Die ganzen Erscheinungen spielen sich sehr dramatisch innerhalb von 12—24 Stunden ab. Bei der Autopsie finden sich eine starke Blutfülle des Intestinaltraktes und nicht selten blutige Ulcerationen. In der Leber wurden Nekrosen beobachtet, in der Niere Fettablagerungen und Hyperämie. Neben dem gleich zu besprechenden schweren Stoffwechselstörungen ist der Tod der Tiere auch durch toxische Wirkungen der Nebennierenrinde bedingt. Injektionen von Nebennierenrinde in Tiere wie Menschen injiziert zu sehen. Hypertrophie der Nebennierenrinde führten.

Ein Kardinalsymptom der Nebenniereninsuffizienz ist die allgemeine Müdigkeit und Muskelschwäche. Auch der isolierte Muskel, Nebennierenlose Tiere zeigen eine deutlich erhöhte Ermüdbarkeit und verminderte Arbeitsleistung. Der Glykogengehalt der Muskeln solcher Tiere ist nach erschöpfender Arbeit stärker reduziert als in der Norm. Der Milchsäuregehalt deutlich vermehrt. Ein weiteres charakteristisches Symptom besonders der menschlichen Erkrankung

ist der erniedrigte Blutdruck. Es lag nahe dieses Symptom mit einer verminderten Adrenalinausschüttung in Zusammenhang zu bringen, doch hat es sich gezeigt, daß Jodenhormonzufuhr, wenn auch nicht im akuten Versuch, so doch bei längerer Versuchsdauer den Blutdruck wieder normalisiert, während Adrenalin von der akuten Wirkung abgesehen, ohne Einfluß bleibt.

Besonders eingehend wurden in den letzten Jahren die schweren Stoffwechselstörungen bei Nebennierentumoren studiert. Wir finden Änderungen in dem Mineralhaushalt des Blutes (LOEB, HARRIS, PORCE), dem Wasserhaushalt und dem Kohlenhydratstoffwechsel (BRITTON und SILVETTE).

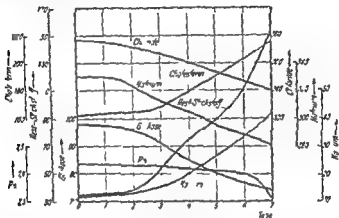


Abb. 67. Analyse der Blutzusammensetzung bei Nebennierentumoren. Die Kurven wurden an Hunden gewonnen, die längere Zeit (bis zu 7 Tagen) mit Nebennierentumoren ernährt wurden. Die Kurven zeigen die Veränderung der Blutzusammensetzung über die Zeit. Alle Werte mit Ausnahme der K_2O -Werte sind in Milligramm pro 100 ml Blut angegeben. (Nach GROLLMANN)

Der Gehalt des Blutes an Kalium und Natrium sinkt bei nebennierentumorigen Tieren ab. Im Harn wird Kochsalz zunächst vermehrt, später vermindert abgegeben. Der Gehalt des Blutes an Kalium und Magnesium steigt an (KENDALL und ALLERS u. a.). Das Verhältnis von Na/K verschiebt sich also erheblich.

zurück bis zur Anurie. Die Bluteinstickung führt zu einer relativen Polyglobulie und zu einer vermehrten Viskosität. Auch die zirkulierende Blutmenge ist vermindert. Diese Änderungen der Blutbeschaffenheit bedingen ihrerseits eine verstärkte Belastung des Kreislaufes und können eine Herzinsuffizienz auslösen. Das Verhalten der Blutbestandteile und ihre zeitliche Entwicklung werden sehr schön für ein bestimmtes Diagramm nach GROLLMANN dargestellt (s. Abb. 67). Trotz dieser tiefgreifenden Änderungen der ionalen Verhältnisse des Blutes

ähnlichen Bild führen. Es ist nicht klar, ob diese Wirkungen des Hormons auf die Ausscheidung auf einem direkten Angriffspunkt in den Nieren beruht. Es kann auch sein, daß es nur eine sekundäre Wirkung ist, die mit den Wirkungen auf den Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel zusammenhängt, so wie VERZAR es vermutet.

Die markantesten Wirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel werden von den an C 11 oxydierten Steroiden, d. h. also vom Corticosteron, dem 11-dehydrocorticosteron, dem 17-hydroxy-11-dehydrocorticosteron und dem 17-hydroxycorticosteron ausgelöst. Bei der Nebenniereninsuffizienz finden wir eine Verminderung der Kohlenhydrate des Blutes und der Gewebe, und bei Injektion von wirksamen Steroiden einen höheren Gehalt des Blutes an Zucker und der Gewebe an Glykogen als der Norm entspricht. Die Frage, womit diese Veränderungen zusammenhängen, ist schwierig zu beantworten. Die Hypothese von VERZAR, wie seine Befunde über die selektive Resorption der Zucker, die mit einer Phosphorylierung bestimmter Zucker und einer Störung dieses Vorganges bei Nebenniereninsuffizienz zusammenhängt, konnte von amerikanischen Autoren nicht

in c

im

Cor

lösung durchspült wurde, eine eindeutige Beschleunigung des Vorganges der Glykogenablagerung, wenn Rindenextrakt zugefügt wurde. Es wurde weiter ermittelt, daß die Glykogenolyse durch Rindenextrakt gehemmt wurde. Auch dieser Vorgang ließ sich an der überlebenden und isolierten Leber nachweisen. Die Neoglykogenie aus Eiweiß wird durch Rindenextrakte gefördert und ist beim nebennierenlosen Tier gehemmt. Es ist möglich, daß die Rindenhormone direkt auf die Umwandlung des Gewebeeiweißes in Aminosäuren einwirken oder die Desaminierung der Aminosäuren fördern. In welcher Weise sich diese Wirkung vollzieht, ist noch nicht geklärt. Es ist eine Einwirkung auf die verschiedenen Stufen dieser Umsetzungen in Betracht gezogen worden, so auf die Spaltung des Gewebeeiweißes zu Aminosäuren, auf die Desaminierung der Aminosäuren wie auf c
sauren. Für alle
Anhaltspunkte

der Kohlenhydrate, indem sie deren Oxydation hemmen. Es bestehen weiter hemmende Wirkungen auf das Insulin. Der Mechanismus dieser Wirkung ist aber noch durchaus unklar. Vielleicht, daß die Befunde von CORI und Mitarbeitern, daß Rindenextrakt wieder vollständigem Zusatz

igten
angig
Neben

selben
r von
ahl es

weder mit den Gesamtextrakten noch mit den Steroiden jemals gelungen ist, wie mit Hypophysenvorderlappenextrakten einen Diabetes zu erzeugen. Die

Adrenalektomierte Tiere zeigen eine verminderte Fettresorption, die von VERZAR auch mit der ungenügenden Phosphorylierung in Zusammenhang gebracht wurde. Aber auch diese Befunde von VERZAR konnten von STILLMAN und Mitarbeiter durch Untersuchungen mittelst radioaktiven Phosphors nicht bestätigt werden. Die Befunde von VERZAR, daß bei nebennierenlosen Tieren durch die bekannten Gifte keine Leberverfettung erzeugt werden kann, wurden bestätigt. Ein Einfluß der Rindenhormone auf die Ketonkörperbildung konnte nicht ermittelt werden.

hemo
über
erho
die

Damit sind die wichtigsten Befunde über die Beziehungen der 6 wirksamen Steroide, wie sie besonders in den letzten Jahren von amerikanischen Autoren erarbeitet worden sind, in großen Zügen aufgezählt. Es ist einstweilen noch nicht möglich ein klares Bild von dem Angriffspunkt und der Wirkungsweise der Rindenhormone zu gewinnen und eine Theorie darauf zu gründen. Der an sich interessante und beachtenswerte Versuch VERZARs alle bekannten Wirkungen der Rindenhormone einem Hormon zuzuschreiben und von einer Hauptwirkung

Muskel auszugehen, ist schon das auch beim nebennierenlosen Tier die Phosphorylierungen gestört seien und baste darauf seine Theorie weiter auf, mit deren Hilfe es möglich war alle Anfallserscheinungen bei Nebennierenrindenmangel zu erklären. Nachdem aber jetzt nachgewiesen wurde, daß weder die selektive Resorption von Zucker noch die Phosphorylierung bei der Resorption der Fette beim nebennierenlosen Tier geschädigt sind, sind damit die beiden wesentlichen Stützen der Theorie erschüttert, so daß es sich erubrigt hier noch weiter darauf einzugehen.

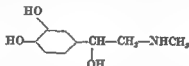
d) Steuerung der Inkretabgabe. Die Inkretbildung und Abgabe der Nebennierenrinde wird von der Hypophyse über das corticotrope Hormon gesteuert. Die Rindenatrophie beim Anencephalus mit gleichzeitiger Bildungsstörung der Adenohypophyse ist die Nebennierenrinde immer atrophisch und auch bei der SIMONSONschen Krankheit werden im Gegensatz zu der Akromegalie und dem Morbus Cushing kleine Nebennieren gefunden. Auch bei primären Erkrankungen der Nebennierenrinde und bei der ADDISONschen Krankheit finden sich histologische Anzeichen in den basophilen Hypophysenzellen. Auch in experimenteller

Hinsicht liegt eine ganze Reihe von Befunden vor, die alle auf diese Wechselwirkungen hinweisen. Die Ähnlichkeit des Symptomenbildes zwischen Morbus Cushing und Interrenalismus sind dadurch bedingt, daß in beiden Krankheitsbildern eine Hyperfunktion der Rinde vorliegt, das eine Mal primär, das andere Mal sekundär. Die Funktion der Nebennierenrinde wird also ähnlich wie die der Keimdrüse und die der Schilddrüse durch die Hypophyse gesteuert (§ S 33). Nach RIML gibt es noch einen besonderen Stoff, den „Nebennierenreizstoff“, der die Cortinabgabe fordert. Dieser Stoff entsteht im Blut, wenn zu wenig Rindenhormon vorhanden ist. Er wirkt als Reiz zur Cortinausschüttung.

bei dem Nebennierenzwergwuchs an, daß für eine ungestörte Rindenfunktion auch Impulse von seiten des vegetativen Nervensystems erforderlich sind und daß die Rinde auch ihrerseits die lebenswichtigen Zentren beeinflusst.

II. Nebennierenmark.

a) Chemie. Das in dem Nebennierenmark gebildete Hormon, Adrenalin, wurde bereits 1901 von TAKAMINE aus der Nebenniere isoliert und 1904 von STOLZ synthetisch dargestellt. Es läßt sich chemisch durch Farbreaktionen (Grünfärbung mit Eisenchlorid, Braunfärbung mit Kaliumbichromat) nachweisen. Es hat die nebenstehende Formel:



Der Gehalt der Nebenniere an Adrenalin beträgt beim Menschen etwa 8 mg. Es findet sich auch in dem übrigen chromaffinen System. Adrenalin hat ein asymmetrisches C-Atom und ist optisch aktiv. Die l-Form kommt in den Neben-

niere vor. Oxydation, die an dem Auftreten einer Rotfärbung kenntlich ist, stabilisiert trotz seiner Reaktion das Adrenalin (MARWEG). Wahrscheinlich wirken Glutathion, Cystein und Ascorbinsäure als Stabilisatoren. Das Hydrochlorid des Adrenalins ist relativ stabil und liegt in den Handelspräparaten vor. Die Bildung des Adrenalins im Organismus ist noch nicht sicher geklärt. Die Ausgangssubstanz ist wahrscheinlich Tyrosin. Nach SCHULER und WIEDEMANN allerdings nicht in vollem Umfang bestätigten Untersuchungen entsteht durch Decarboxylierung in den Nieren aus Tyrosin Tyramin und aus diesem in den Nebennieren das Adrenalin. Als weitere Muttersubstanz des Adrenalins kommt

Versuchen von
durch ein spezi-
Addison wurden

also Folge einer gestörten Adrenalinbildung sein. Eine Anschauung, die zum mindesten in dieser Form heute nicht mehr aufrechterhalten werden kann, da der Einfluß der Rinde und der Ascorbinsäure auf die Pigmentationen erwiesen ist.

b) Bildung und Abbau. Nach einer bereits von KNOOP geäußerten These kommt als Muttersubstanz in erster Linie das Thyroxin in Frage. SCHULER und

Mitarbeiter machten es dann wahrscheinlich daß sich die Synthese in zwei Stufen vollzieht. Die erste Stufe erfolgt in der Niere wo durch Decarboxylierung aus Tyrosin Tyramin entsteht. Die zweite Stufe erfolgt in der Nebenniere, wo aus dem Tyramin Adrenalin gebildet wird. Ob Adrenalin in der uns bekannten chemischen Form in der Nebenniere selbst vorliegt ist fraglich wahrscheinlich ist es an Eiweiß gebunden. KOWSCHENKO vermutete eine Lipoidbindung. Das leicht angreifbare Adrenalin wird durch Ascorbinsäure und Glutathion geschützt. Im Blut und Gewebe wird Adrenalin rasch zerstört. BLASCHKO und Mitarbeiter fanden ein Ferment das das Adrenalin durch oxydative Deaminierung zerstört. Im Gewebe ist nach GREEN und RICHTER ebenfalls ein oxydativer Abbau möglich durch das Cytochromsystem wie durch Polyphenoloxydase.

e) Bildungsort und physiologische Aufgabe. Die Frage des *Bildungsortes* in der Nebenniere ist auch heute noch trotz zahlreicher diesbezüglicher Untersuchungen nicht mit Sicherheit entschieden. Bei einwandfreier Methode läßt es sich nur im Mark nachweisen (LELLAND und RÉVOL), doch ist in neuerer Zeit wieder eine Reihe von Arbeiten publiziert worden, aus denen sich ergibt, daß in der Rinde eine Vorstufe des Adrenalins vorhanden ist. Adrenalin wirkt sym-

Peizung des Sym-
ion der Arterioleu
s Herzens werden

durch Adrenalin erweitert, die Lungengefäße und relativ unempfindlich. Das Gefäßsystem des Menschen ist gegenüber dem Hormon besonders empfindlich. Adrenalin führt weiter zum Glykogenabbau in der Leber und zum Blutzuckeranstieg sowie zur Bildung von Milchsäure durch Förderung des Abbaues des Muskelglykogens. Die so entstehende Milchsäure kann als Ausgangsmaterial für das Leberglykogen zu einer Glykogenanreicherung in der Leber führen. Die Ernährung des Muskels wird sowohl beim intakten Tier als am isolierten Muskel durch Adrenalin deutlich gehoben. Es ist fraglich ob diese Wirkung nur mit der Durchblutungsförderung und dem Glykogenabbau zusammenhängt.

So viel eigig und intensiv die Wirkungen des Adrenalins als Pharmakon sind so wenig sind wir einstweilen noch über seine *physiologischen Aufgaben* unterrichtet. Es liegt nahe aus den Wirkungen des Hormons als Pharmakon auf seine Funktionen zu schließen doch ist dieser Schluß nicht berechtigt. Die Außererscheinungen nach Nebennierenexstirpation lassen sich durch Adrenalin nicht beeinflussen. Auch die zahlreichen Versuche nur das Nebennierenmark zu entfernen haben keine eindeutigen Ausfallerscheinungen erbracht. Es ist möglich daß das übrige chromaffine Gewebe bei Fortfall der Nebenniere vikariierend eintritt. Doch ist es auffallend daß im Gegensatz zu sonstigen Beobachtungen dieses Gewebe nach Entfernung der Nebennieren keine Hypertrophie oder sonstige Zeichen einer vermehrten Tätigkeit aufweist. Bei der Ratte hat sich außer dem Nebennierenmark kein chromaffines Gewebe gefunden und doch überlebt dieses Tier die Adrenalectomie besonders gut. Adrenalin ist keine lebensnotwendige Substanz.

Auf Grund der pharmakologischen Wirkungen ist es naheliegender anzunehmen daß das Adrenalin das sympathische Nervensystem und die von diesem innervierten Organe tonisiert. In erster Linie hat man immer wieder an eine Beeinflussung des Gefäßtonus, der Regulierung des Blutzuckers und des Blutdruckes gedacht. Der Blutdruck steigt wie schon HOSKINS und McCURIE 1912 zeigten nach Ligatur der Nebennierenvenen unbeeinflusst. CANNON und Mitarbeiter konnten an nichtnarkotisierten Katzen bei denen vorher das Herz denerviert war nach Ausschaltung der Nebennierensekretion keine Änderungen der Pulsfrequenz nachweisen. Hingegen kommt es zu einer Frequenzsteigerung

infolge vermehrter Adrenalinausschüttung als Folge von Furcht, Schmerz, Schreck, Kalte und Asphyxie. Auch das Absinken des Blutzuckers führt zu einer Adrenalinausschüttung. CANNON hat die Theorie aufgestellt, daß das Adrenalin die Funktion einer Sicherungs- oder Notfallreaktion („emergency function“) hat. Doch sind diese Theorie und die Versuche, auf die sie sich stützen, nicht unwidersprochen geblieben. An der Tatsache der Adrenalin-

GRÖFGYI und Mitarbeiter) Schwerwiegender ist die Tatsache, daß adrenaletzierte Katzen nur unter der Wirkung von Rindenhormon alle Sicherungsreaktionen CANNON aufweisen.

Zu einer völlig neuen Auffassung über die Funktion des Adrenalins führen die interessanten Versuche von REIN. Die Durchblutung der Muskulatur wird den jeweiligen Bedürfnissen angepaßt. Die arbeitenden Muskeln werden besser mit Blut versorgt als die ruhenden. REIN hat nun gefunden, daß das Adrenalin in Dosen, die noch keine Blutdruckerhöhung bewirken, die Gefäße in ruhenden Muskeln zur Kontraktion bringt, während diejenigen des arbeitenden Muskels auf das Adrenalin nicht ansprechen. Adrenalin ist also eine wichtige Substanz, welche die Durchblutung reguliert, und ist kein Blutdruckhormon. Diejenigen Dosen des Adrenalins, die eine Blutdruck- und Blutzuckersteigerung hervorgerufen, sind bereits unphysiologisch.

Das Hormon ist im Nebennierenvenenblut nachweisbar, solange die nervöse

Die Angaben über den Gehalt des Blutes an Adrenalinausschüttung bei derartigen Versuchsbedingungen, wie sie nachweis im peripheren Blute ist in methodischer Hinsicht sehr schwierig, wurde aber in der letzten Zeit von verschiedenen Untersuchern geführt, so daß wir wohl annehmen dürfen, daß im peripheren Blut ständig eine gewisse Menge Adrenalin kreist. GRILL hat jetzt auf Grund einer Beobachtung in einem Fall von Addison bei der Dauerinfusion von Adrenalin berechnet, daß der Adrenalinbedarf pro Kilogramm Körpergewicht und Minute des Menschen ungefähr 0,0008 mg beträgt. Aus den Arbeiten von SATAKE, SUGAWARA und WATANABE ergibt sich als Ruhesekretion beim nichttaarkotisierten Hund ein Wert von 0,00006 mg pro Kilogramm und Minute. GIARDANO und ZIGLIO gaben an, daß sich in 1 ccm menschlichen arteriellen Blutes 0,2 bis 5,8 γ meistens 1–2 γ Adrenalin befinden. Im venösen Blut findet man 20% weniger.

d) Steuerung der Abgabe. Für die Adrenalinssekretion spielt die nervöse Kontrolle bei weitem die größte Rolle. Diese erfolgt über die Nervi splanchnici. Durchschneidung dieser Nerven führt zu einem Versiegen der Reizung zu einer erheblichen Ausschüttung von Adrenalin. Als Reizübermittler dürfen wir nach

eines übergeordneten Zentrums ist noch nicht sicher zu entscheiden. Wie der berühmte Zuckerstich CLAUDE BERNARD's lehrt, kann durch Reizung an der Basis des 4. Ventrikels eine Adrenalinausschüttung ausgelöst werden. ELLIOT verlegt auf Grund entsprechender Durchschneidungsversuche die für die Adrenalinssekretion maßgebenden Zentren in die Corpora quadrigemina. Die hormonale

Steuerung soll durch ein adrenotropes Hormon (ANSPLEINO und HOFFMANN)

III. Beziehungen zwischen Nebennierenmark und -rinde.

Immer wieder taucht in der Literatur die Meinung auf, daß zwischen Rinde und Mark und ihren Hormonen ein funktioneller Zusammenhang bestehen muß. Nach ROGORY besitzen Markextrakte die nach dem Verfahren der Gewinnung der „
dem
Fine
auch
die vollständig adrenalinfrei sind sogar wirksam sein. SJÖSTRAND fand, daß

von der Hand zu weisen

In der Nebennierenrinde finden sich noch zwei stark reduzierte Substanzen von denen es möglich ist, daß sie für die Funktion des Organs eine gewisse Bedeutung haben. Die Rinde ist nach BRYET und WELER das an Glutathion reichste Organ und soll auch unter Zusatz von Cystin und Glutaminsäure Glutathion bilden können. Auch der Gehalt an Ascorbinsäure ist recht erheblich. Er wird von DIOTTO als 3mal so hoch als der des Zitronensaftes angegeben. Nach Beseitigung von hemmenden Substanzen hat sich Ascorbinsäure auch im Mark gefunden (HUSZAK HARRIS und RAY). Eine lebenswichtige Funktion kommt der Ascorbinsäure in der Nebenniere nicht zu. Beim skorbuthkranken Meer-schweinchen verarmen die Nebennieren auch an Ascorbinsäure. Nebennieren-extrakt ist aber nicht in der Lage, den Verlauf der Erkrankung zu beeinflussen, ebenso wenig wie Ascorbinsäure die Nebennierenauffallerscheinungen behält. Beim Hund, dessen Organismus zur Ascorbinsäurebildung befähigt ist, entwickelt sich nach Entfernung der Nebennieren und bei Vitamin C freier Nahrung kein Skorbut (VARS und PRITTSER). So bleibt zunächst nur die Annahme bestehen, daß die Ascorbinsäure zur Stabilisierung des Cortins bzw. Adrenalins eine Bedeutung hat.

C. Hypofunktion der Nebennierenrinde.

Die ADDISON'sche Krankheit

Vorkommen. Die Krankheit ist nicht häufig. Sie bevorzugt das mittlere Lebensalter zwischen 20—40 Jahren und ist bei Kindern unter 10 Jahren äußerst selten. In aller Fälle finden sich bei Männern. Es scheint so, als ob die weiße Rasse bevorzugt ist. Familiar gehäuftes Vorkommen ist selten, aber sicher, so von HANS CURSCHMANN beobachtet worden. In Amerika beträgt die Mortalität an Addison'scher Krankheit nach GROLLMANN 0,49/100.

nicht zu einer Hyperpigmentation führen. Das Problem läßt sich heute noch nicht lösen. Aus diesen Tatsachen ergibt sich nur so viel, daß auch die vermehrte Pigmentation mit der Funktion der Rinde in einem Zusammenhang stehen muß.

III. Verlauf.

Die klassische Addison Krankheit entwickelt sich langsam und erstreckt sich im Durchschnitt über einen Zeitraum von 1—3 Jahren. Die am längsten beobachteten Fälle dauerten 10—12 Jahre. Bei tuberkulöser Ätiologie liegt die Krankheitsdauer gewöhnlich unter 1 Jahr. Diese Zahlen stützen sich aber alle

Regel in Schüben entwickelt. Nach jedem neuen Schub liegt dann allerdings das in der Remission erreichte Niveau tiefer als vorher. Das Finalstadium entwickelt sich meistens plötzlich und überraschend bzw. aus sehr geringfügigen Anlässen. Der Tod kann in einem komaähnlichen Zustand eintreten, zuweilen führen die als Addison Krisen bezeichneten akuten Verschlechterungen aber auch spontan wieder zu einer Besserung. Von den im Vorhergehenden aufgezählten Symptomen können einzelne derart im Vordergrund stehen wie die Melanosdermie oder die gastro-intestinalen Erscheinungen, daß das ganze Krankheitsbild von ihnen beherrscht wird. Man spricht von sog. monosymptomatischen Formen. Außer dem klassischen Addison kennen wir noch eine Reihe von anderen, der Nebenniereninsuffizienz zuzurechnenden Erkrankungen.

IV. Krankheitsformen.

a) Die akute Nebenniereninsuffizienz. Bei dem klassischen Addison macht man die Beobachtung, daß geringfügige Anlässe, wie kleine chirurgische Eingriffe, Infekte und psychische Insulte, akute Verschlechterungen auslösen können. Es gibt nun Fälle, in denen eine latente Nebenniereninsuffizienz ohne wesentliche Symptome auszulösen, bei chirurgischen Eingriffen oder aus anderen geringfügigen Anlässen ganz akut manifest wird und dann meistens innerhalb weniger Stunden bis Tage zum Tode führt. In derartigen Fällen wird gewöhnlich das Bild einer akuten abdominalen Erkrankung mit schwerster Kreislaufinsuffizienz, die sich im niedrigen Blutdruck, Cyanose, kühlen Extremitäten und kleinem fliegendem Puls äußert, beobachtet. Es sind aber auch Fälle bekannt, in denen Krämpfe epileptiformer Natur auftreten. Dies ist besonders bei Neugeborenen und Säuglingen der Fall, bei denen die Ursache in Blutungen in den Nebennieren gelegen ist. Auch meningitische Formen mit Erbrechen, Kopfschmerz, Leibscherz, aber ohne Kernig oder Nackensteifigkeit mit erhaltenem Bewußtsein wurden beschrieben. Außer dieser akuten Nebenniereninsuffizienz des frühen Kindesalters, die vielleicht mit den eigenartigen Umlaufverhältnissen des Organs zusammenhängt (s. S. 271), wurde noch ein besonderes Krankheitsbild als das WATERHOUSE-FRIEDRICHSEN Syndrom beschrieben, das unter dem Bild einer Sepsis verbunden mit Krämpfen und schwersten Krankheitserscheinungen rasch zum Tode führt und bei dem Blutungen und Nekrosen in den Nebennieren ein sehr konstanter Befund sind. KAHLER sah bei Amyloidose bei der Nebennieren infolge Tuberkulose eine akute Nebenniereninsuffizienz zum Ausbruch kommen, die sich unter abdominalen Symptomen entwickelte und innerhalb weniger Tage zum Tode führte. Eine große Zahl der Todesfälle nach

insuffizienz bzw eine angeborene Schwäche die Voraussetzung Die große Schwierigkeit liegt darin, derartige Patienten bereits vor den operativen Eingriffen zu kennen und richtig auszuwählen Zuweilen zeigen sie vorher bereits etwas verstärkte Pigmentationen, einen erniedrigten Blutdruck und eine Lymphocytose
 mitunt

h) 1 Addisonismus
 der au elten familiar
 gehäuft auftritt Das Vorhandensein von 2—3 für die ausgeprägte Erkrankung

eine sekundäre Form als Folge von Infektionskrankheiten die zu einer Minderfunktion der Nebennierenrinde führt Wie bereits bei der akuten Nebenniereninsuffizienz ausgeführt sind es gerade diese Fälle von Addisonismus die besonders gefährdet sind und leicht in eine akute Insuffizienz übergehen können

V. Diagnose und Differentialdiagnose.

Lebercirrhosen und gemen Außerdem kann
 send ist nur das Auf lie Hin
 falligkeit und starke atinalen
 Störungen sind zur differential diagnostischen Abgrenzung gegenüber kachektischen Zuständen bei Tumoren usw schwer verwertbar In neuerer Zeit ist es wiederholt gelungen Kalkschatten in der Nebennierengegend rontgenologisch nachzuweisen und es wird sicher zu empfehlen sein, in allen zweifelhaften Fällen
 (s Abb 71) Der negative Ausfall besagt
 ionsproben kommt das Verhalten gegen
 he Autoren haben empfohlen, eine salz
 geben Doch ist dieses Vorgehen nicht
 ohne Gefahr da es eine akute und irreparable Krise auslösen kann Diese Probe
 ist bei Vorliegen einer Nebenniereninsuffizienz immer positiv, doch wurde sie
 auch bei Herzfehlern und Pleuritis als positiv beobachtet Sie ist also nicht un
 bedingt beweisend (SAUER)

einer entsprechenden Ausscheidung gefolgt wird während die Ausscheidung von Natrium und Chlor relativ fixiert bleibt Der Test wird wie folgt durchgeführt

Am Vortage wird gewöhnliche Kost gegeben ohne zusätzliche Kochsalzgabe und Flüssig

15. Menge H₂O, nach H₂O = 47. Menge H₂O, strahlen wird in Harnstofflösung = 9.70

Harn Urea (mg %_o) Plasma Chlor (mg %_o) Große Stundl. Menge des Harns
Plasma Urea (mg %_o) Urin Chlor (mg %_o) Nachmittags

Wenn A größer ist als 90 liegt keine Addison'sche Erkrankung vor (etw. kleiner als 2) schließt mit großer Wahrsch. inbricht eine solche Erkrankung vor, wenn eine Nephritis ausgeschlossen werden kann.

Besonders schwierig ist die Diagnose der latenten Fälle auf die oben bereits hingewiesen wurde. Pigmentationen, leichte Frigidität, in körperlicher wie in psychischer Hinsicht ein kleines Herz und Hypotension sind Symptome, die immer den Verdacht auf einen latenten Ad. erwecken. In solchen Fällen sollte man mit jedem Eingriff besonders vorsichtig und zurückhaltend sein. Die konstitutionell Schwache der Nebennierenfunktion ist in den Fällen, in denen auch andere Familienmitglieder den Symptomenkomplex darbieten leichter zu erkennen.

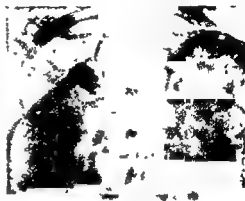


Abb. 71. Veränderung des Gesichtes bei Addison'scher Krankheit (N. H. ASHMAN).

VI. Prognose.

Die Prognose der Addison'schen Krankheit richtet sich nach dem Grundknoten. Die Prognose der tuberkulösen Fälle ist schlechter als die anderer Ätiologie. Dies gilt insbesondere dann, wenn noch andere aktive tuberkulöse Prozesse im Körper nachweisbar sind oder im Verlaufe der Erkrankung aufsteigen. So ist die Todesursache nicht selten eine Miltartuberkulose. Die Prognose der übrigen Fälle hat sich durch die Einführung der Hormontherapie und einer in bezug auf die Mineralstoffe richtig zusammengesetzten Nahrung wesentlich verbessert. Nach einer Statistik der Mayo Klinik starben im Jahre 1935 8 Fälle von 17 und im Jahre 1936 3 von 14. Die Prognose bleibt selbstverständlich immer noch ernst, doch hat sie sich im Vergleich zu der Machtlosigkeit, mit der wir Ärzte der Krankheit noch vor einigen Jahren gegenüberstanden, ganz erheblich gebessert.

VII. Therapie.

Vor wenigen Jahren noch gab es überhaupt keine wirksame Therapie der Addison'schen Krankheit. Die Prognose war infaust. Heute hat sich das Bild grundlegend gewandelt. Die Einführung wirksamer Nebennierenrindeneextrakte durch SWINCEY und PRITCHER waren der erste grundlegende Schritt. Diesem folgte bald die synthetische Herstellung der wirksamsten Rindenfraktion des Desoxycorticosterons. Über die Besonderheiten der Hormontherapie wird an anderer Stelle ausführlich berichtet (S. 303). Durch eine Kost, die reich an

Natrium und Chlor und arm an Kalium ist, ist es möglich, die Hormontherapie noch wirksamer zu gestalten. Die Ernährung ist ähnlich wie zusammen-

Krisenzeiten verschieden ist soll beides getrennt besprochen werden

Tabelle 13

Kaliumgehalt einzelner Gemüsearten (ausgedrückt in Milligramm für je 100 g)

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V	Gruppe VI
Durchschnittsgehalt an Kalium					
75 mg	125 mg	200 mg	300 mg	400 mg	500 mg

Frisches Gemüse

Artischocken	Kraut	Runkelrüben	Kartoffel
Spargel	Rotkraut	Kohlsprosse	Spinat
Wasserkolben	Mohrrübe	Pilze	
Marhru	Blumenkohl	Süße Kartoffel	
Lauch	Sellerie	Kohlrabi	
Zwiebel	Grünsalat		
Reichh	Erbse		
	Tomate		

Kaliumgehalt des Gemüses nach besonderer Zubereitung

Spargel	Blumenkohl	Kohlsprossen
Mohrrübe	Kraut	Spinat
Zwiebel	Kohlrabi	
	Erbse	
	Kartoffel	
	Bohne	
	Tomate	

Behandlung der Krise. Bei der akuten Nebenniereninsuffizienz wird sofort eine intravenöse Injektion von 1000 ccm einer 1% NaCl und 0,5% Na citr Lösung mit Zusatz von 100 mg Glucose vorgenommen. Der Infusion werden 10—50 ccm eines Nebennierenrindenextraktes zugesetzt. In sehr schweren Fällen, die sich nach dieser Infusion noch nicht merklich erholen sind noch größere Hormonmengen erforderlich. Das in obiger Lösung befindliche Desoxycorticon kann natürlich nicht intravenös gegeben werden, sondern nur intramuskulär. Hier ist sicher das wasserlösliche Glukosid mit 100 mg in 10 ccm zur intravenösen Injektion besonders geeignet. Die Besserung des subjektiven Befindens und der Anstieg des Blutdruckes sowie die Normalisierung des gestörten Bluteinstandes zeigen das Schwinden des akut bedrohlichen Zustandes an. Jetzt wird die Hormonbehandlung langsam abgebaut.

Die Dauerbehandlung der Addison-Kranken. Das Prinzip der durchzuführenden Ernährung ist eine natrium- und chlorreiche und eine kaliumarme Kost. Rohkost ist wegen ihres Kaliumreichtums völlig kontraindiziert. Abgesehen davon, daß die Speisen reichlich gesalzen werden, empfiehlt die Mayo Klinik die tägliche Gabe von 1 l einer Limonade, die 10 g Kochsalz und 5 g Natriumcitrat enthält. Die Nahrung soll nach Möglichkeit nicht mehr als etwa 2 g Kalium enthalten. Da Tee und Kaffee besonders kaliumreich sind, werden diese am besten ganz untersagt, bzw. auf 1 Tasse pro Tag beschränkt. Von den Brotarten ist Weißbrot erlaubt, Schwarzbrot verboten. Kalium ist in erster Linie in dem Gemüse und in etwas kleineren Mengen im Fleisch enthalten.

Tabelle 14. Kaliumgehalt einzelner Fruchtarten (in Milligramm für je 100 g)

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
Durchschnittsgehalt an Kalium				
70 mg	120 mg	200 mg	300 mg	400 mg
Schwarzbeere Preisselbeere Granatapfel Wauwurtz	Apfel Citrus Birn Fahlbeere	Kirsche Schwarzbeere Stachelbeere Cranachfrucht Weinbeere Apfel Pflaume Himbeere Pflaume rot	Aprikose Baumelbeere Johannisbeere Cranachfrucht Maulbeere Ananas Limonette	Banane Limonette
Birne	Pflaume Ananas	Buchensfrucht Cranachfrucht Aprikose		

Um den Kaliumgehalt dieser Nahrungsbestandteile herabzusetzen muß nach dem Vorgehen von Victor das Gemüse klein zerschnitten und mit der 8fachen Menge Salzwasser angesetzt werden. Nach dem Kochen (s. Tabelle) werden die Gemüse mit Salz und Butter angerichtet. Fleisch wird in Stücke geschnitten, in Pergamentpapier eingewickelt und mit der 8fachen Menge Salzwasser (2 Teelöffel Kochsalz pro Liter) 2 Stunden gekocht. Das verdunstete Wasser muß immer wieder ersetzt werden. Der in dem Pergamentack enthaltene Fleischsaft kann als Tränke Verwendung finden. Man erzielt dadurch ohne geschmackliche Beeinflussung eine Reduktion des Kaliumgehaltes um 60—70%.

Tabell	1	2	3	4	5
Ge	1	2	3	4	5
Spargel	1	8	10		
Kraut	1	8	10		
Blumenkohl	1	8	10		
Spinat	1	8	10		
Fench	1	8	20—30		
Kartoffel	1	8	20—30		
Tomate	1	8	15—25		
Mais	1	8	30		
Ingwer	1	8	40		

Die Kranken fühlen sich bei dieser Ernährung noch etwas besser, die Leistung wohl und arbeitsfähig. Die Patienten werden am besten selbst in der Küche zubereiten. Die ersten Zeichen einer Besserung sind die Abnahme der intestinalen Symptome, die Abnahme der Notwendigkeit, bei tagelangen bei banalen Infektionen stärkeren körperlichen Anstrengungen usw. Nach Hormonbehandlung können die Patienten auch operiert werden und verhalten sich wie Normale während früher jeder operative Eingriff nahezu mit dem Tode gleichbedeutend war.

Die Hormonbehandlung kann noch unterstützt werden durch Zusatz von Vitaminen. Unter dieser Therapie ist ein Rückgang der Pigmentationen im

Natrium und Chlor und arm an Kalium ist, ist es möglich, die Hormontherapie noch wirksamer zu gestalten und außerhalb der Krisenzeiten ganz auf sie zu verzichten. Hormonbehandlung und diätetische Maßnahmen gehören daher heute, ähnlich wie in der Behandlung des Diabetes, auch in der des Addison unbedingt zusammen. Da das therapeutische Vorgehen in der Krise und außerhalb der Krisenzeiten verschieden ist, soll beides getrennt besprochen werden.

Tabelle I

Kaliumgehalt einzelner Gemüsearten (ausgedrückt in Milligramm für je 100 g)

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V	Gruppe VI
Durchschnittsgehalt an Kalium					
70 mg	120 mg	200 mg	300 mg	400 mg	500 mg
<i>Frisches Gemüse</i>					
		Artischocken	Kraut	Runkelrüben	Kartoffel
		Spargel	Rotkraut	Kohlprossen	Spinat
		Marsskollen	Mohrrübe	Filze	
		Marabou	Blumenkohl	Süße Kartoffel	
		Lauch	Sellerie		
		Zwiebel	Grünsalat	Kohlrabi	
		Reichlich	Erbsen		
			Tomate		
<i>Kaliumgehalt des Gemüses nach besonderer Zubereitung</i>					
Spargel	Blumenkohl	Kohlprossen			
Mohrrübe	Kraut	Spinat			
Zwiebel	Kohlrabi				
	Erbsen				
	Kartoffel				
	Bohne				
	Tomate				

Behandlung der Krise. Bei der akuten Nebenniereninsuffizienz wird sofort eine intravenöse Injektion von 1000 ccm einer 1% NaCl und 0,5% Na citr. Lösung mit Zusatz von 100 g Glucose vorgenommen. Der Infusion werden 10—50 ccm eines Nebennierenrindenextraktes zugesetzt. In sehr schweren Fällen, die sich nach dieser Infusion noch nicht merklich erholen, sind noch größere Hormonmengen erforderlich. Das in öliger Lösung befindliche Desoxycorticon kann natürlich nicht intravenös gegeben werden, sondern nur intramuskulär. Hier ist sicher das wasserlösliche Glukonid mit 100 mg in 5 ccm zur intravenösen Injektion besonders geeignet. Die Besserung des subjektiven Befindens und der Anstieg des Blutdruckes sowie die Normalisierung des gestörten Blutchemismus zeigen das Schwinden des akut bedrohlichen Zustandes an. Jetzt wird die Hormonbehandlung langsam abgebaut.

Die Dauerbehandlung der Addison-Kranken. Das Prinzip der durchzuführenden Ernährung ist eine natrium- und chlorreiche und eine kaliumarme Kost. Rohkost ist wegen ihres Kaliumreichtums völlig kontraindiziert! Abgesehen davon, daß die Speisen reichlich gesalzen werden, empfiehlt die Mayo Klinik die tägliche Dosis von 1 l einer Limonade, die 10 g Kochsalz und 5 g Natriumcitrat enthält. Die Nahrung soll nach Möglichkeit nicht mehr als etwa 2 g Kalium enthalten. Da Tee und Kaffee besonders kaliumreich sind, werden diese am besten ganz untersagt, bzw. auf 1 Tasse pro Tag beschränkt. Von den Brotsorten ist Weißbrot erlaubt, Schwarzbrot verboten. Kalium ist in erster Linie in dem Gemüse und in etwas kleineren Mengen im Fleisch enthalten.

Tabelle 14 Kaliumgehalt einzelner Fruchtarten (in Milligramm für je 100 g)

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
Durchschnittsgehalt an Kalium				
75 mg	125 mg	200 mg	300 mg	400 mg
Schwarzbeere Preiselbeere Granatapfel Wassermelone	Apfel Citrusfrüchte Birne Erdbeere	Kirsche Schwarzbeere Stachelbeere Grapefruit Weinbeere Apfelsine Pflaume Himbeere Pflaume rot	Aprikose Himbeere Johannisbeere Cranberry Mispelbeere Ananas Pflaume	Banane Limonen
Birne	Pflaume Ananas	Buchenscheibe Grapefruit Aprikose		

Um den Kaliumgehalt dieser Nahrungsbestandteile herabzusetzen, muß nach dem Vorgehen von Victor das Gemüse klein zerkleinert und mit der gleichen Menge Salzwasser angesetzt werden. Nach dem Kochen (s. Tabelle) werden die Gemüse mit Salz und Butter angerichtet. Fleisch wird in Stücke geschnitten, in Pergamentpapier eingewickelt und mit der gleichen Menge Salzwasser (2 Teelöffel Kochsalz pro Liter) 2 Stunden gekocht. Das verdunstete Wasser muß immer wieder ersetzt werden. Der in dem Pergamentsack enthaltene Fleischsaft kann als Tunke Verwendung finden. Man erzielt dadurch ohne geschmackliche Beeinflussung eine Reduktion des Kaliumgehaltes um 60–70%.

Tabelle 15 Zeitstapel für das Kochen einiger Gemüsearten

Gemüse	Menge (Schalen)	Wasser (Schalen)	Zeit in Min.	Art der Zubereitung
Spargel	1	8	10	
Kraut	1	8	10	
Blumenkohl	1	8	10	
Spinat	1	8	10	
Erbsen	1	6	20–30	
Bohnen	1	8	20–35	
Kartoffel	1	1	15–25	
Tomate	1	6	30	in Pergamentpapier
Mais	1	6	30	
Wassermelone	1	6	40	

– auch ohne Hormonbehandlung

und intestinale Symptome

beugend notwendig bei irgendwelchen Beschwerden. Nach Tagen bei banalen Infektionen stärkeren körperlichen Anstrengungen. Nach Hormonvorbehandlung können die Patienten auch operiert werden und verhalten sich wie Normale während früher jeder operative Eingriff nahezu mit dem Tode gleichbedeutend war.

Die Hormonbehandlung kann noch unterstützt werden durch Zusatz von Ascorbinsäure. Unter dieser Therapie ist ein Rückgang der Pigmentationen in

der letzten Zeit wiederholt beschrieben worden. Auch dem Cystein als einem weiteren „Biokatalysator“ wird nach den günstigen Berichten von RIVOIR ein fordernder und hormonsparender Einfluß zugeschrieben (THADDEA).

Die Lebensaussichten des Kranken hängen heute weitgehend von seiner Lebensführung und der Durchführung der eben geschilderten Maßnahmen ab. Ähnlich wie bei dem Diabetes ist eine aktive Mitarbeit des Patienten notwendig und eine ständige Überwachung durch den behandelnden Arzt, dem hier eine neue Aufgabe erwächst! (Hormonbehandlung s. S. 303)

D. Hyperfunktion der Nebennierenrinde.

Nebennieren und Sexualität.

I. Das genito-adrenale Syndrom (Interrenalismus, Virilismus).

Das genito-adrenale Syndrom ist nicht sehr häufig und tritt fast ausschließlich bei Frauen auf. Über die wenigen bei Männern beobachteten Erkrankungen soll später berichtet werden.

Die Krankheit tritt nicht selten familiar gehäuft auf. Nach WILKINS u. Mitarbeiter ist dies bereits 11mal beobachtet worden, derart, daß in derselben Familie Pubertas praecox und Pseudohermaphroditismus beobachtet wurden.

a) Symptomatologie. Die Kardinalsymptome der Erkrankung sind Hirsutismus, Umachlag des Körperbaues und der sekundären Geschlechtsmerkmale zum männlichen Typ, Wachstum der Klitoris und psychische Störungen.

Der *Hirsutismus* entwickelt

langsam. Zunächst tritt eine
die Frauen dazu zwingt sich
rung langsam zu, und zwar n.

dem auch an Brust, Nabelgegend, Brustwarzen und Extremitäten

Entwickelt sich das Krankheitsbild vor der Pubertät, bevor der normale Sexualcharakter des Körperbaues zur vollen Entwicklung gelangt, so kann ein *völlig männlicher Körperbau* resultieren mit breiter kräftiger Brust, schmalem

stamme erhält einen

wie sonst nur beim

wir einen angedeu

teten männlichen Körperbau mit relativer Armut des Fettpolsters, guter Entwicklung der Muskulatur und Rückbildung der Mammæ bzw. Ersatz der Drüse durch Fett. Die Haut ist trocken und abschülfernd und neigt zu Acne und Ekzem. Es besteht eine Neigung zur Acne.

Die weiblichen Genitalien zeigen eine Atrophie und mangelnde Entwicklung. Die dem männlichen Geschlecht entsprechenden Teile vergrößern sich. Die

gestellt. Eine Menstruation tritt überhaupt nicht auf, oder es sind nur sehr spärliche und unregelmäßige Blutungen vorhanden.

Anderung sehr stark, besonders dann, wenn eine rein weibliche Entwicklung mit normalem Sexualempfinden vorausging. Die Sexualität und das Sexualempfinden sind in der verschiedensten Form immer gestört. Beschrieben werden Frigidität, Homosexualität und Autosexualität. Die Kranken sind sich dieser körperlichen wie psychischen Änderungen im hohen Maße bewußt.



Abb. 72a und b. Genito-adrenales Syndrom mit starkem Hirsutismus bei 40jähriger Frau. Beginn der Krankheitzeichen bereits im 14. Lebensjahr. Im Harn anorganoes Hormon. a vor und b 8 Tage nach operativer Beseitigung der linken Nebenniere, die eine deutliche fuchsinophile Reaktion zeigte. (Nach BRUTKA und Mitarbeiter.)

Je nachdem, zu welchem Zeitpunkt sich die Erkrankung entwickelt, können wir verschiedene Formen unterscheiden. Sind die Veränderungen bereits bei der Geburt vorhanden, so ist es zu der Entwicklung des Krankheitsbildes schon im Fetalleben gekommen. Es handelt sich dann um den Pseudohermaphroditismus femininus, d. h. also um Individuen, bei denen die Keimdrüsen weiblich, die äußere Gestaltung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale mehr oder weniger männlicher Grundlage zu dem männlichen.

psychische Verhalten die Regel, entsprechend den oben dargelegten tiefgreifenden Störungen des Körperbaues (primärer Virilismus). Am häufigsten sehen wir die Erkrankung zur Zeit bzw. kurz nach der Pubertät (sekundärer Virilismus).

mit Diabetes ist nicht sehr häufig. Nach SHEPARDSON und SHAPIRO wurde

sie nur 18mal in der Weltliteratur beschrieben. Die Entwicklung des Diabetes hat demnach mit der Grundkrankheit unmittelbar nichts zu tun, sondern setzt eine besondere diabetische Anlage bzw. die Erkrankung auch des Pankreas und der Hypophyse voraus. Bei der Beschreibung der Cushing'schen Krankheit (s. S. 91) wurde bereits darauf hingewiesen, daß in dem klinischen Bild des pituitären *Basophilismus* und des *Interrenalismus* so weitgehende Ähnlichkeiten bestehen können, daß die Differentialdiagnose nur durch eine Probeparathyreomektomie zu klären ist. Im allgemeinen zeichnen sich die Fälle, denen eine Erkrankung der Nebennieren zugrunde liegt, durch starke Betonung des genitoadrenalen Syndroms aus. Schließlich kennen wir noch eine dritte, allerdings recht seltene Form, die sich im Klimakterium entwickelt. Wir müssen dabei nur davon absehen, daß im Klimakterium Zeichen einer Verminderung der Funktion geringen Grades nicht selten sind.

Ein analoges Syndrom beim Manne mit Umschlag des männlichen Sexualcharakters zum weiblichen Typ wurde sehr selten beobachtet, doch mit Sicherheit gelegentlich beobachtet.



Abb. 73. Pubertas praecox bei einem 6-jährigen Jungen ab. F. ist eines der Symptome der Nebennierenerkrankung.
(Nach BROSTER und Mitarbeiter.)

der Brust es kommt zur Ausbildung einer Brustdrüse, evtl. auch mit geringer Milchssekretion. Libido und Potenz lassen nach, die Genitalorgane werden kleiner, das Körpergewicht nimmt zu, die Haut wird glatt und weich, und der Bartwuchs spärlich. Nach ROHOLM und TELLER, die eine 7-jährige Beobachtung beschrieben, war die Oestronausscheidung in drei bisher in dieser Hinsicht untersuchten Fällen stark vermehrt und betrug 3–5000 ME, auch die Ausscheidung der 17-Ketosteroide war etwas erhöht.

bei männlichen Individuen ohne gleichzeitigen Umschlag des Sexualcharakters zugrunde (s. Abb. 73). Bei diesen Kindern ist die Ausbildung der Muskulatur besonders kräftig (kindlicher Herkules).

Die Stimme ist tief und voll. Die äußeren Genitalien zeigen ein vermehrtes Wachstum. Der Haarwuchs ist sehr intensiv, die Sekundärbehaarung voll entwickelt, die Augenbrauen sind kräftig. Auch das Wachstum zeigt eine Beschleunigung. Es kann zum Hochwuchs kommen. Das Krankheitsbild zeigt also weitgehende Ähnlichkeit mit Fällen, die bei Zirbeldrüsenerkrankungen bzw. Zwischenhirngeschwülsten beobachtet werden, nur daß es bei den hier zur Rede stehenden Fällen von Pubertas praecox nicht zur Bildung von reifen Spermatozoen kommt, auch die psychische Entwicklung der Sexualität erreicht nicht den Grad von Frühreife, den wir bei den anderen Fällen zu sehen

bekommen Priapismus und Masturbation fehlen. Es besteht also im strengen Sinne des Wortes keine eigentliche Pubertas praecox (s. S. 339 ff.)

c) Pathologische Anatomie. Bei allen eben erwähnten Krankheitsbildern finden sich pathologisch anatomische Hypertrophien der Nebennierenrinde. Adenome oder Carcinome. Bei der Pubertas praecox wie bei den seltenen Fällen von Feminisierung bei Männern hat es sich bisher immer um maligne Tumoren gehandelt. WILKINS u. Mitarbeiter haben jetzt über den ersten Fall von Pubertas praecox bei einem Knaben von $3\frac{1}{2}$ Jahren berichtet, bei dem nicht ein Tumor der Nebennierenrinde sondern eine doppelseitige Hyperplasie der androgenen Zone gefunden wurde. Der Knabe verstarb unter den Zeichen der Nebenniereninsuffizienz, da die androgenen Zellen alles übrige Rindengewebe verdrängt hatten. Tod an Nebenniereninsuffizienz hat auch MCGAVACK in 2 Fällen von Carcinom der Rinde und genito adrenalem Syndrom beobachtet. In 52% der Fälle sind die Gewichte der Nebennieren nach VINES nicht erhöht und in 12% sogar unter der Norm. In 33% aller Menschen sind nach DIETRICH und SIEGFELD überdies Adenome vorhanden, die keine Symptome auslösen. In diese besonders unbefriedigenden Befunde brichte die Mitteilung von VINES eine Klärung der fest stellte, daß in nahezu allen Fällen von genito adrenalem Syndrom in den Zellen der Nebennierenrinde Granula vorhanden sind, die sich mit Ponceaufuchsin rot färben. Auf die große Bedeutung dieses Verhaltens soll später noch näher eingegangen werden. Der Sitz der Tumoren ist nicht immer die Nebenniere sondern gelegentlich wurden auch versprengte Nebennieren im Ligamentum latum oder auch im Ovar nachgewiesen, die als Ursache des Syndroms angesprochen werden mußten. GRAWITZsche Tumoren sind nur sehr selten die Ursache des Syndroms gewesen. Da Carcinome neigen sehr zur Metastasenbildung. Die feminisierenden Carcinome ließen in ihrem histologischen Bau keine Besonderheit erkennen (ROTHOLM und TEILUM). Von den übrigen pathologisch anatomischen Befunden sei erwähnt, daß die Ovarien atrophisch sind und eine cystische Degeneration aufweisen.

d) Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose einschlägiger Fälle ist auf Grund der eindrucksvollen Symptome nicht schwierig. Die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber dem Hermaphroditismus, dem Morbus Cushing und der Pubertas praecox bei Zirkeltumoren kann jedoch äußerst schwierig sein. Der Hermaphroditismus kommt dann in Frage, wenn das Syndrom bereits seit früherster Kind durch eine Operation muß einer Stelle vorhanden ist. S. 91. Die Pubertas praecox der Hoden und im Gegenentwicklung des Sexualtriebes. Von großer differentialdiagnostischer Bedeutung verspricht der Nachweis androgener Substanzen im Harn zu werden wie vor allem auch der Nachweis der 17 Ketosterine über den später noch berichtet werden soll.

e) Die Prognose hängt von der Art der zugrunde liegenden Nebennierenerkrankung ab. Bei Carcinomen ist sie relativ schlecht, da diese sehr zu Metastasen neigen. nicht bedroht. Operation bietet.

f) Therapie. Als einzige Behandlung kommt die Operation in Frage. Wenn die Diagnose nicht eindeutig geklärt werden kann ist die Probelaprotomie erforderlich. Die Indikation zur Operation ist damit im Grunde genommen

eine Gefährdung bedeutet zumuten kann. BROSTER hat jetzt über ganz ausge-

wieder den weiblichen Typ an und auch in psychischer Hinsicht wie auch bezüglich der Sexualempfindung treten wieder normale Verhältnisse ein. Durch Röntgenbestrahlung sind bisher noch keine nachhaltigen und eindeutigen Erfolge erreicht worden.

II. Ätiologie des genito-adrenalen Syndroms.

Beziehungen zwischen Nebennierenrinde und Sexualdrüsen ergeben sich zunächst entwicklungsgeschichtlich, worauf schon WIESEL u. a. hingewiesen haben. Die Nebennierenrinde und die Gonaden haben einen gemeinsamen anatomisch sehr eng benachbarten Ursprung aus mesodermalem Gewebe. Nicht selten finden sich auch versprengte Nebennierenkeime in den Ovarien.

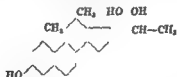
Bei Fällen von genito-adrenalem Syndrom mit Virilismus hat VINES wie bereits erwähnt ein besonderes farberisches Verhalten der Rindenzellen festgestellt. Die Zellen vorwiegend der Zona reticularis in schwächerem Maße aber auch diejenigen der fasciculata und glomerulosa färben sich mit Ponceau fuchsin intensiv rot. Viril Verhalten konnte er in den Fällen in denen der Norm fehlt diese Reaktion ganz oder ist nur andeutungsweise vorhanden. Zwischen dem Nachweis androgener Substanzen im Harn und den fuchsinophilen Zellen bestand eine direkte Beziehung (70% aller Fälle). Beim CUSHINGschen Syndrom war die Reaktion nur in einem Teil der Fälle vorhanden. VINES fand nun weiter, daß sich im 3. Embryonalmonat bei weiblichen wie männlichen Feten ebenfalls ein fuchsinophiles Verhalten der Rindenzellen feststellen läßt. Bei weiblichen Feten dauert dies aber nur von der 11—15. Woche während es bei männlichen von der 9—20. Woche nachweisbar ist. Da diese Zellen nach der wohlbegründeten Auffassung des englischen Arbeitskreises (BROSTER, ALLEN, VINES, PATERSON, GREENWOOD, MARRIAN, BUTLER) etwas mit der Bildung androgener Substanzen zu tun haben, müssen wir diese Periode in der Entwicklung

des weiblichen Fetus als eine heterosexuelle Entwicklungsphase ansehen. Sie verschwindet mit dem Auftreten der basophilen Zellen im Hypophysenvorderrappen. Dies spricht für die engen Beziehungen der luteinophilen Zone zu der

Übereinstimmung, daß das adreno-gentale Syndrom fast ausschließlich beim weiblichen Geschlecht auftritt. Auch das Cushing'sche Syndrom mit seinen engen Beziehungen zum Interrenalismus wird dem Verständnis nähergebracht. Die luteinophile Reaktion ist nicht identisch mit der androgenen Zone GROLLMAN

adrenalen Syndroms beim Menschen noch keine Bedeutung erlangt haben. Bei den Relationen, die zweifellos zwischen Sexualdrüsen und Nebennieren bestehen,

Corticosteron und Sexualhormonen hingewiesen. Wie zahlreiche Tierversuche zeigen, sind beide Stoffgruppen in der Lage, sich unter gewissen Bedingungen gegenseitig teilweise zu ersetzen. VERZAR diskutierte als Arbeitshypothese die Möglichkeit, daß die Nebenniere die Grundsubstanzen für die Sexualhormone liefert, die durch die Sexualdrüsen erst in die endgültige Form umgewandelt werden.



In einer großen Zahl von Fällen von genito-adrenalem Syndrom bei Frauen ist heute bereits der Nachweis erbracht worden, daß eine androgene Substanz im Harn auftritt, die eine Wachstumszunahme des Kapaunenkammes bewirkt. MARRAS und BUTLER haben in einem derartigen Fall eine Substanz von der Bruttoformel $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_2$ isoliert, der vorstehende Strukturformel zukommt. Diese Substanz ist in dem Harn Gesunder nicht vorhanden. Der Harn der Kranken gibt ohne weitere chemische Verarbeitung eine Hahnenkammreak-

um eine, sondern um eine recht große Zahl von Substanzen handelt, die eine androgene Wirkung entfalten und von den Nebennierenadenomen in großer Menge gebildet werden. Sie erscheinen im Harn, wo sie sich mittels der Methode nach ZIMMERMAN chemisch nachweisen lassen. Nach MASON und KERLER

ist die Ausscheidung dieser 17 Ketosterone in Fällen von Adenomen besonders reichlich und bei Hyperplasien sehr viel spärlicher

Aus diesen Befunden schließt der englische Arbeitskreis daß das genito adrenale Syndrom die Folge der Bildung besonderer androgener Substanzen ist die sich histochemisch durch die Ponceaufuchsin Reaktion nachweisen lassen Sie spielen auch in der Embryonalentwicklung eine Rolle und werden in der Norm vorübergehend auch bei weiblichen Feten gebildet Bei dem genito adrenalen Syndrom handelt es sich um einen Rückschlag in diese Zeit der Embryonalentwicklung Die Nebennieren waren demnach die Sexualdrüsen der Embryonalzeit Wenn die Bildung der androgenen Substanzen im Embryonalstadium des weiblichen Fetus die als normal zu betrachtende Spanne von 4 Wochen überschreitet so wurde dies eine partielle Umwandlung des weiblichen Geschlechtsapparates zu dem männlichen Typ zur Folge haben und damit zu dem Pseudohermaphroditismus femininus führen Der Rückschlag in diese Epoche der Sexualentwicklung nach der Geburt bzw nach der Pubertät hat die verschiedenen oben erwähnten Formen des genito adrenalen Syndroms zur Folge Bei der übergeordneten Stelle der Hypophyse kann auch diese einen derartigen Rückschlag bewirken und es resultiert dann das CUSHINGsche Syndrom Diese Anschauung ist gut untermauert und die Befunde sind bereits von anderer Seite bestätigt worden so daß zur Zeit kein Grund besteht sie zu bezweifeln

Nebennierencarcinome

er hat man zur Erklärung

■ Nebenniere fordere die

ntwicklung des normalerweise unterdrückten heterosexuellen Geschlechtes Doch liegt heute eine Reihe von Befunden vor die auch dieses Problem einer Klärung näherbringt So wurden in einer Reihe von Fällen (BITTORF LISSER SIMPSON) in dem Harn derartiger Kranker eine oestrogene Substanz nachgewiesen die mit dem Oestron sicher nicht identisch ist chemisch aber noch nicht weiter untersucht werden konnte In dem Fall von SIMPSON verschwand diese Substanz nach operativer Entfernung des Carcinoms und trat erneut auf als sich Metastasen ausbildeten die den Tod des Patienten herbeiführten Gleichzeitig konnte SIMPSON einen Fall von Virilismus als Folge eines Randencarcinoms bei einer Frau beobachten Die histologische Untersuchung der beiden Carcinome ergab Differenzen in der Zellstruktur Wir müssen aus diesen Erkenntnissen ableiten daß in Nebennierenrandencarcinomen nicht nur androgene sondern auch oestrogene Substanzen gebildet werden können Das genito adrenale Syndrom beim Manne wäre also die Folge der Bildung oestrogenen Substanzen

E. Die Paragangliome des Nebennierenmarkes.

Tumoren des Nebennierenmarkes die hormonal bedingte Störungen hervorufen sind relativ selten Die Erkrankung verteilt sich auf beide Geschlechter Der jüngste beobachtete Patient war 10 Jahre alt der älteste ts bei einem 1 $\frac{1}{4}$ jährigen und

jährigen Kinde vor

a)
erder

if der Brust und

etoris erinnern Die Kranken sind blaß haben kühle Extremitäten und einearmorierung der Haut Sie klagen über Herzklopfen Ohrensausen Übeltsgefühl leichte Benommenheit heftige Leibschmerzen mitunter auch

Erbrechen und Zittern. Es besteht ein höchst qualender und beangstigender Zustand. In diesen Anfällen steigt der Blutdruck auf sehr hohe Werte bis 300 mm Hg an, und auch die Pulsfrequenz ist erhöht. Am Ende des Anfalles tritt Schweißausbruch ein, und nicht selten eine Polyurie, während zu Beginn des Anfalles die Harnausscheidung sistiert. Im Harn kann die Zuckerprobe positiv ausfallen. Die Anfälle dauern meist 5—15 Minuten, sie können sich aber auch über Stunden erstrecken. Sie werden durch geringfügige äußere Anlässe ausgelöst, wie seelische Erregungen und leichte körperliche Anstrengungen. KALK berichtete, daß er in einem Fall in der Lage war, durch Druck

die keine typischen Anfälle boten, dafür aber periodisch auftretendes Unwohlsein, Schwindel und ähnliche Erscheinungen, wobei der Blutdruck nur unwesentlich erhöht war.

In der anfallsfreien Zeit bestehen keine Symptome. Blutdruck, Herzaktivität und Herzgröße sind normal. Auch der Harn zeigt keine krankhaften Veränderungen, höchstens eine positive Eiweißprobe. Bei längerer Krankheitsdauer entwickelt sich immer das Bild eines malignen Hochdruckes mit Augenhinter-

wurde auch die Entwicklung eines Diabetes beobachtet, so z. B. v. GREEN. Nur bei Zuckerbelastungen findet sich ein abnorm starker und langanhaltender Blutzuckeranstieg.

Einiger besonderer Verlaufsformen muß noch gedacht werden. Es kommt vor, daß die Markgeschwülste lange völlig symptomlos bleiben, bis sich dann plötzlich ein ganz schweres Krankheitsbild entwickelt, das unter schweren abdominalen Erscheinungen und Kreislaufstörungen rasch zum Tode führt. Das klinische Bild gleicht einer schweren Vergiftung (SCHNEIDER). Wie die Autopsie zeigt, ist die

Die ein-
schrieb
die kau

Diabetes aufwies. Der Tod erfolgte in einem komatösen Zustand.

thro
Syr
Kra

Die Krankheitsdauer erstreckt sich über 5—10 Jahre. Das Leben der Kranken ist durch das Auftreten einer Apoplexie meistens im Anfall gefährdet. In einigen Fällen wurden final komatöse Zustände beobachtet, die als Vergiftung mit Adrenalin gedeutet werden. Die Erkrankung endet immer tödlich durch Herzinsuffizienz, Apoplexie oder Nephrosklerose.

b) Pathologische Anatomie. Pathologisch anatomisch liegen diesen Fällen reife nichtmaligne Tumoren des Nebennierenmarkes zugrunde, die eine positive

Chromreaktion ergeben und als Paragangliome oder Phäochromocytoide bezeichnet werden. Derartige Tumoren können sich nicht nur vom Nebennierenmark, sondern überhaupt von dem chromaffinen Gewebe entwickeln. Bei der Autopsie wurden in den Gefäßen häufig arteriosklerotische Veränderungen gefunden. Diese bestehen aber vorwiegend in der Media und können mit den gewöhnlichen arteriosklerotischen Prozessen in der Intima nicht identifiziert werden.

Die Tumoren bewirken die oben geschilderten Symptome durch eine vermehrte Adrenalinproduktion. Mehrfach ist in der letzten Zeit der Nachweis erheblicher Adrenalinmengen in diesen Tumoren geführt worden. So fand z. B. KALL 375—500 mg Adrenalin in einem derartigen Tumor gegenüber einem Gehalt von 8 mg in der normalen Nebenniere. Im Blut ist jetzt BEER und Mitarbeitern der Nachweis einer Substanz gelungen, die wohl mit dem Adrenalin identifiziert werden kann. Auffallend und zur Zeit noch nicht zu klären ist das periodische Auftreten des Adrenalins im Blut, das dann zu den charakteristischen Anfällen führt. Außerhalb dieser Anfälle besteht offenbar kein vermehrter Adrenalin Gehalt des Blutes.

c) **Diagnose und Differentialdiagnose.** Die Diagnose stützt sich auf die charakteristischen Anfälle mit Blutdruckkrise. Auch die für Nephritis sprechenden Veränderungen an dem Augenhintergrund ohne einen entsprechenden Harnbefund sind ein diagnostisch verwertbares Symptom. Die typischen Blutdruckkrisen sind auch zuweilen vermißt worden. Wir dürfen daher heute sagen, daß jeder Fall von malignem Hochdruck, bei dem eine renale Genese auszuschließen ist, auf ein Phäochromocytom verdächtig sein muß. Die Röntgenaufnahme kann zur Diagnose mit herangezogen werden, insbesondere bei gleichzeitigem Pyelogramm. Wenn auf diesem Wege eine Klärung nicht möglich ist, kann man auch ein perirenales Pneumogramm durchführen, das nach BISKIND und Mitarbeitern in 4 von 5 Fällen zu einem positiven Resultat führte. Zuweilen sind die Tumoren auch so groß, daß sie der Palpation zugänglich sind. Die Diagnose ist nur dann schwierig, wenn die Kranken erst im vorgeschrittenen Stadium mit dauerndem Hochdruck, Augenhintergrundveränderungen und schwerem Harnbefund evtl. mit apoplektischem Insult in die Behandlung kommen.

d) **Prognose.** Die Prognose ist bei unbehandelten Fällen schlecht. Nach Ablauf von 10—12 Jahren führt die Erkrankung meist durch einen apoplektischen Insult zum Tode.

Die
mors
den
Zeichen des Versagens des Kreislaufes zum Tode kommen kann. Dieser postoperative Shock ist fast die Regel, er wurde unter 18 Fällen 16mal beobachtet. Patienten starben im Shock. In der Mehrzahl der mitgeteilten Fälle wurde aber die Operation nach Entfernung des Tumors eine wie in dem Falle von te Angabe, daß meist nach BACHMANN nicht betreffend. Die Seitendiagnose kann evtl. durch ein Pyelogramm, das einen Tiefstand der Niere der betreffenden Seite zeigt, vor der Operation gestellt werden. Eine andere Therapie als die Operation gibt es nicht, insbesondere auch keine Möglichkeit, den Anfall zu coupieren.

F. Therapie mit Nebennierenrindenpräparaten¹.

Die Hormonbehandlung der Addison'schen Krankheit.

Zur Hormontherapie mit Nebennierenrindenhormon stehen grundsätzlich zwei Präparate verschiedener Herkunft zur Verfügung und zwar Extrakte aus der Nebenniere und synthetisch hergestelltes Corticosteron. Beide Präparate sind wirk-
Desoxycorticosteronacetat zur Anwendung werden meistens biologisch testiert.
sam. Die Gesamtextrakte aus der Nebenniere werden meistens biologisch testiert und in verschiedenen Einheiten deklariert. Es handelt sich um wässrige Lösungen, die sowohl subcutan als auch intravenös injiziert werden können. Zu heuten Arten von Präparaten ist zu sagen, daß sie sich den amerikanischen Arbeiten besonders wirksam sind in bezug auf die Überlebenszeit und den Mineralgehalt, weniger hingegen auf den Kohlenhydratstoffwechsel und die Zukunft mag Ersatz darstellen. Das ist theoretisch sicher wirksamen Steroiden bringen, uns vielleicht Mischungen aus den verschiedenen wirksamen Steroiden bringen. Doch ist vom praktischen Gesichtspunkt zu sagen, daß beide Arten von Präparaten durchaus in der Lage sind, die Nebennierenunzulizienz des Menschen voll zu kompensieren und den Addisonkranken bei bester Gesundheit zu halten.

Als Verabfolgungsform sind die verschiedenen Wege möglich. Die Nebennierenrindenhormone werden auch oral gut resorbiert, das trifft für beide Arten von Präparaten zu. Wie HORMAN² zeigte, findet in alkoholischer Lösung auch eine percutane und eine perlinguale Resorption statt. Doch ist bei oraler Gabe die 3-4fache Dosis erforderlich. Die Steroide der Nebennierenrinde sind löslich und können daher nur intravenös gegeben werden. Durch eine Glukokortikoidinjektion gelang die Schaffung eines gut wasserlöslichen Produktes das wegen der Möglichkeit der intravenösen Injektion Bedeutung in der Behandlung der Krise hat. Um die tägliche Injektion zu vermeiden haben zuerst THORP und Mitarbeiter den Weg beschritten, Kristalle zu implantieren. Das Verfahren hat sich bewährt und findet heute weitgehende Anwendung. Man macht an der Brust oder Rückenbrust eine kleine Incision und schließt mit einer spitzen Pinzette eine kleine Tasche unter der Haut in die man die für diese Zwecke hergestellten Presslinge einführt und die Hautwunde mit einer Klammer schließt. Die Presslinge zur Implantation enthalten 100 mg. Eine Zwischenform zwischen den Presslingen und den obigen Desoxycorticosteronkristallen befindet sich die sog. Kristallampullen in denen sich Desoxycorticosteronkristalle befinden die vor der Injektion aufgeschüttelt werden müssen und dann tief intramuskulär injiziert werden.

Für die Frage der Dosierung lassen sich naturgemäß keine präzisen Angaben machen, sie muß dem jeweiligen Fall angepaßt werden. Die Erhaltungsdosis des Addisonkranken liegt wesentlich unter den Dosen die zur Beilegung einer Krise erforderlich sind. Sie liegen höher bei progredienten Tuberkulosen. In leichten Fällen wird man sicher unter Beachtung der erforderlichen Dosis mit der oralen Medikation auskommen. In mittelschweren Fällen benötigt man von den wässrigen Rindenextrakten 2-3 cm täglich vom Desoxycorticosteron bis zu 5 mg das ist aber schon eine relativ hohe Dosis die nicht täglich erforderlich ist. In allen chronischen Fällen wird man heute aber nach Möglichkeit zur Implantation übergehen. Die Implantation soll aber erst vorgenommen werden, wenn die Kristalle mit einem öligen Präparat durchgeführt wurde. Nach

¹ Auf eine Darstellung der Adrenalthherapie kann verzichtet werden, da Adrenalin therapeutisch außer als Zusatz zu Lokalanästhetika nur selten Anwendung findet.

FIOR läßt sich dann die Implantationsdosis berechnen 5 mg Desoxycortico-
steron täglich als intramuskuläre Injektion machen die Implantation von 125 mg
erforderlich FIOR hat bis zu 12 Preßlingen auf einmal implantiert Bei Im-
plantation größerer Mengen ist naturgemäß die Resorption etwas höher, aber
auch die Verweildauer länger, so daß man bei Dosen zwischen 200—400 mg
alle ist die Verfolgung des Blut
die Beobachtung der Dynamo
die implantierte Hormonmenge
auf die Neige geht und eine erneute Implantation erforderlich wird CAMERON
warnt jedoch vor der Bewertung des subjektiven Befindens als Maßstab für
eine erneute Implantation und sagt, daß er immer mehr zu der Überzeugung
kommt, daß man besser „nach dem Kalender“ behandelt

Die Reduktion von Natrium in der Kost ist bei der Hormonbehandlung über-
flüssig und meist auch die zusätzliche Gabe von Kochsalz

Die Nebennierenrindensteroidoide können auch überdosiert werden und führen
dann zu Schädigungen Mit den wäßrigen Extrakten ist eine Überdosierung
wohl kaum möglich Solche Vergiftungsbilder sind uns von FERREBEE und Mit-
arbeiter, von HENI, PEITSCHEW u a beschrieben worden Die Folgen der Über-
dosierung sind die Entwicklung von Ödemen, die Ausbildung eines dauernd
bestehenden
cortico-
id eben
Ersatz
henden

kritischen Be-prechung der einschlägigen amerikanischen Arbeiten darauf hin,
daß in allen Beobachtungen die Frage der Kochsalzzufuhr zu wenig beachtet
wurde Um derartige Schädigungen zu vermeiden, ist es sicher gut, bei mit Hor-
mon behandelten Addisonkranken die zusätzliche Kochsalzzufuhr nicht über

Tabelle 16 Handelspräparate

Präparat	Zusammensetzung	Handelsform	Angesgebener Gehalt	
			1 Amp	1 Stück
<i>1 Hergestellt aus der Nebennierenrinde</i>				
Cortidyn	Gesamtextrakt aus der Nebennierenrinde	Ampullen u Tabletten	1 ccm 5 cortico- dynamine ME	3 g Fruchthorgan
Cortisaurin	Gesamtwirkstoffe der Nebennierenrinde in Verbindung mit Vitamin B ₁ und Vitamin C	Ampullen	2 ccm	—
Pancortex	Gesamtextrakt aus der Nebennierenrinde	Ampullen	1 ccm	—
<i>2 Synthetische Präparate</i>				
Cortison	Synthetisches Nebennierenhormon	Ampullen	25 u 10 mg	—
Percorten	Synthetisches Nebennierenhormon	Lingual Tabl Amp 1 ccm Krist Amp 1 ccm	— 5 u 10 mg 50 mg	1 mg —
	Desoxycorticosteron Glucosid Lösung	Implant Tabl Percorten wasserl. Lösung Amp 5 ccm	— 50 mg	100 mg

fig zu wählen und sie sofort zu reduzieren sobald sich Ödeme und Blutdrucksteigerung bemerkbar machen. Wenn man auf diese Komplikationen achtet, lassen sie sich sicher evtl. auch durch sofortige Reduktion der Hormonzufuhr

Beim Morbus Addison hat sich gezeigt, daß eine Reihe von Symptomen, wie insbesondere die Pigmentierungen gut auf Acorbinasäure ansprechen (s. Tabelle 16)

Die Anwendung der Nebennierenrindenpräparate bei anderen Krankheiten.

Es war sehr nahelegend, derart wirksame und lebenswichtige Substanzen, wie sie in den Nebennierenrindenpräparaten vorliegen, auch bei anderen Krankheiten anzuwenden. Die Indikationsstellung entnahm man teilweise pathologisch-anatomischen Beobachtungen, teilweise klinischen Erscheinungen, die Hinweise auf eine verminderte Nebennierenfunktion enthielten. Zusammenfassend läßt sich heute über alle diese Indikationen sagen, daß sie die Erwartungen nicht erfüllt haben. So ist z. B. die Anwendung der Hormone bei der malignen Diphtherie wie überhaupt bei anderen Infektionskrankheiten nach anfänglich anscheinend guten Erfolgen doch zu einer schweren Enttäuschung geworden und kann heute nicht mehr empfohlen werden. Als weitere Indikationen seien Hauterkrankungen erwähnt wie insbesondere Psoriasis und die Acne vulgaris. Aber auch über

und in der
erscheint
erbrechen
nierenrindenpräparaten behandelt wurde. Kollapszustände jeder Art, vor allem auch schwere Verbrennungen sind weiter als Indikationsgebiet zu nennen, über die sich aber noch nichts Abschließendes sagen läßt. Auch in die Therapie der

rinde führen. So stellt die SEDMONDSsche Kachexie in ihren verschiedenen Formen zweifellos eine Indikation für die Corticosterontherapie dar. So haben H. B. KALK u. BEROMAN, THADDEA STRALBE u. a. über recht gute Erfolge berichtet. Auch auf die Beobachtung von BAUER sei hingewiesen, der bei sexuellen Ausfallserscheinungen nach Operation eines ERDMANNschen Tumors einen besonders guten therapeutischen Erfolg bei Kombination von Testosteron mit Desoxy-corticosteron erzielte. In dieser Beobachtung ist die Tatsache, daß nur die Kombination beider Hormone ein optimales Ergebnis hatte, besonders hervorzuheben.

G. Die Rolle der Nebenniere bei anderen Erkrankungen.

I. Infektionskrankheiten.

Die Exstirpation der Nebennieren bewirkt eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber einer Reihe von Giften und gegenüber Infektionen. Von Giften seien z. B. genannt Adrenalin, Phlorrhizin, Histamin, Morphin, Nicotin, artfremdes Eiweiß, Insulin, Thyreoidin und Diphtherietoxin. Auch gegenüber endogenen Giften zeigen sich nebennierenlose Tiere erhöht empfindlich. REISS führt z. B. die Carcinomkachexie zum Teil auf eine Nebennierenrindeninsuffizienz zurück. Des
über
nach
misc

seinen Mitarbeitern eingehender beschrieben wurden. Sie bestehen in Lipoidschwund, wabiger Degeneration, Zellzerfall, Hyperämie, schweren Blutungen bis zur totalen Infarzierung. Diese Änderungen mögen zum Teil darauf beruhen, daß die Nebennieren, wie bereits früher erwähnt, sehr stark durchblutet sind und die betreffenden Gifte in relativ großer Menge auf dem Blutwege in das Organ gelangen. Zum Teil sind sie die anatomische Unterlage dafür, daß die

Sicher tödliche Dosen von Diphtherietoxin wirken bei gleichzeitiger Gabe von Rindenhormon nicht tödlich (HERBRAND = a). Blutungen in der Nebennierenrinde sind bei Obduktionen von an Diphtherie verstorbenen Kindern ein recht häufiger Befund. Bei maligner Diphtherie haben BAMBERGER und NEVER eine
se
h

II. Hypertonie und Arteriosklerose.

Beziehungen zwischen Hypertonie, Arteriosklerose und den Nebennieren sind schon seit jeher vermutet worden, und es ist kaum möglich, auf das recht große Schrifttum zu diesem Problem ein
großerungen der Nebennierenrinde
Seite aber kein so regelmäßiger B
sprechende Zusammenhänge gelten konnte. LUCADOU hat die Mark-Rinden-Relation bei Hypertonie zugunsten des Markes verschoben gefunden, doch konnte er A
ohne
nur
die
tion

in dem an seelischen Erregungen reichen Leben des Großstadtmenschen ständige Reize zur Adrenalin ausschüttung erfolgen, die auf die Dauer eine Hypertonie zur Folge haben. Gegen die Bedeutung des Adrenalins für den Hochdruck ist aber einzuwenden, daß es bis jetzt noch niemandem gelungen ist, in wirklich einwandfreier und einer Kritik standhaltenden Weise einen erhöhten Adrenalin gehalt des Hypertonikerblutes nachzuweisen. Außerdem zeigte ROGOFF, daß

in die Blutbahn injiziertes Adrenalin so rasch verschwindet, daß bereits nach einem Blutumlauf nur noch der 10. Teil der injizierten Menge nachweisbar ist. Wenn man durch Dauerinfusion von Adrenalin beim Hund eine Hypertonie erzeugen will, so

dehnt der in vielen Fällen nur zu einem Dauerhochdruck führt. Kommt es zur Ent-

Versuche in denen es ihm gelang, bei Kaninchen durch Verabfolgung eines Nebennierenlipoidkomplexes, der frei von Adrenalin war, bei gleichzeitiger oraler Gabe von reichlich Lipoiden Hochdruck und Arteriosklerose zu erzielen. Die Bedeutung der Lipide für die Entstehung arteriosklerotischer Veränderungen ist lange umstritten worden. Durch die Beziehungen der Nebennierenrinde zum Cholesterinstoffwechsel erhält diese Frage einen neuen interessanten Aspekt.

daß die Rinde wahrscheinlich die größere Bedeutung für den Blutdruck hat als das Mark. GOLDBLATT gelang es durch eine partielle Abklemmung der Nierenarterien einen Dauerhochdruck zu schaffen, der mit dem Hochdruck bei Nierenkrankungen in Parallele gesetzt werden kann. Auch von der VOLHARD'schen Schule wurden ähnliche Befunde mitgeteilt. Dieser Hochdruck sinkt zu normalen Werten ab, wenn die Nebennieren entfernt werden. Er bleibt hoch nach Entfernung einer Entnervung der anderen und Entfernung des Markes dieser Nebenniere. Für die Aufrechterhaltung des Hochdruckes ist also in diesen Versuchen die Anwesenheit der Nebennierenrinde, nicht die des Nebennierenmarkes erforderlich. JONES und JONES haben diese Wirkung nachweisen können. Es scheitern.

Es ist auch durchaus fraglich, ob die Nebennieren bei jeder Form des Hochdruckes eine Rolle spielen. KYLIN hat als besondere Form den postklimakterischen Hochdruck herausgestellt und die gegensätzlichen Symptome zu der SHIMODA'schen bzw. ADDISON'schen Krankheit betont. Man wird ihm darin zustimmen müssen, daß es sich bei diesem Hochdruck um eine Form handelt, der wahrscheinlich endokrine Störungen zugrunde liegen und unter diesen kommt der Hyperfunktion der Nebennierenrinde sicher eine Bedeutung zu.

Auf alle Fälle ist es sich er verfrüht, wie es von französischen Autoren bereits geschehen ist, die Nebennieren operativ bei Hypertonie zu entfernen. Falls man sich überhaupt zu einem Eingriff an den Nebennieren in bestimmten Fällen von Hypertonie entschließt, kommt wohl nur der Versuch einer Röntgenbestrahlung in Frage (RAAB).

Die Keimdrüsen und ihre Krankheiten.

A. Entwicklungsgeschichte.

Im Hinblick auf das Krankheitsbild des Hermaphroditismus in seinen verschiedenen Formen ist es wichtig, sich über die hauptsächlichsten entwicklungsgeschichtlichen Daten

B. Anatomie.

Die Keimdrüsen sind Organe mit äußerer und innerer Sekretion. Sie bilden die für die Fortpflanzung wichtigen Zellen und die Sexualhormone.

I. Hoden.

Die Hoden, einschließlich Nebenhoden, erreichen beim erwachsenen Mann ein Gewicht, das zwischen 60 und 80 g schwankt. Sie werden von der Tunica vaginalis propria, dem Rest des Peritonealüberzuges und der sehr viel derberen Tunica albuginea umschlossen. Letztere sendet zahlreiche Septen in das innere des Hodens, durch die einzelne Lappchen abgeteilt werden. Die stark gewundenen Hodenkanälchen münden als Tubuli recti in das Rete testis und von diesem durch eine große Arterie. Die Blutversorgung des Hodens durch die Arterie. Der Hoden ist von weicher Konsistenz, rosa-rot gefärbt. Die einzelnen Hodenkanälchen lassen sich bereits makroskopisch erkennen.

Der Hoden besteht aus dem generativen Apparat, den Zwischenzellen, aus Bindegewebe und Gefäßen. Der generative Apparat wird durch die Hodenkanälchen dargestellt, die durch ein mehrschichtiges Epithel, das der Bildung der Samenzellen dient, aufgebaut sind. An der Basis der Kanälchen, der Membrana propria unmittelbar aufliegend, finden sich die langen zylindrischen SERTOLI-Zellen, die mit den Spermiogonien eine alternerende Reihe bilden. Aus letzteren entwickeln sich die Spermiocyten, aus diesen die Spermatiden, die nur noch sehr wenig Protoplasma und einen kleinen Kern aufweisen. Aus den Spermatiden entstehen die Spermatozoen. Der Hoden besteht aus Bindegewebe, Blutgefäßen und Nerven. Die engsten Verbindungen zum vegetativen Nervensystem aufweist der Hoden. In den Hoden liegen die Kanälchen dicht nebeneinander, nur an den Knotenpunkten zusammenhängend. Nach SAND und OAKES ist die Nervenversorgung der Hoden sehr viel reichlicher als bisher vermutet. Die

Nervenfasern gehen besonders enge Beziehungen zu den LEYDIESCHEN Zellen ein. Eine wechselseitige Beeinflussung sowohl des Nervensystems auf diese Zellen wie auch umgekehrt erscheint möglich.

II. Ovar.

Die Ovarien sind im Abdomen von einem Epithelüberzug überzogen und durch eine Peritonealduplikatur mit den Tuben verbunden. Sie haben ein Gewicht von etwa 6 g und von derber Konsistenz zeigen eine grobhockerige Oberfläche und eine weißliche Farbe. Das Ovar der geschlechtsreifen Frau besteht aus den Follikeln und dem interstitiellen Gewebe. In der Rinde finden sich in großer Zahl die Primordialfollikel, die aus der von Granulosazellen umgebenen Eizelle bestehen. Alle Primordialfollikel, einige 100000 an der Zahl

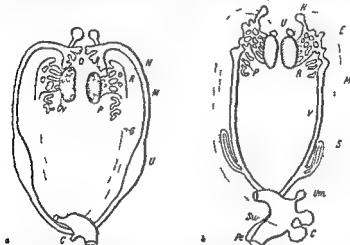
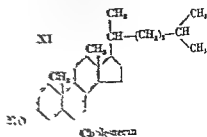
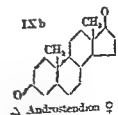
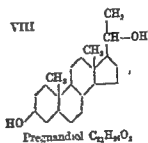
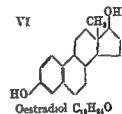
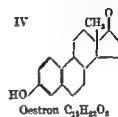
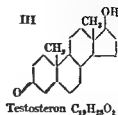
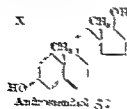
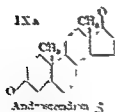
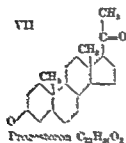
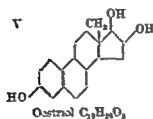
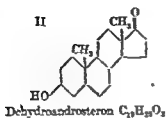
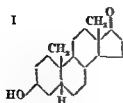


Abb. 4a und b. Schematische Zeichnung der Exstruktion der Geschlechtsorgane a bei der Frau. Ovarium: O Ostium tubae M Salpinges (oberster Abschnitt der MT) Leichen (Länge) U Uterus G GARTNERscher Kanal C Clitoria P Parovarium b beim Mann: H Hoden Hydatide Ungeästete Hydatide E Epididymis M Müller'scher Gang V Vas deferens S Samenblase Um Uterus masculinus N Rete testis P Paradidymis Su Sensus urogenitalis C L. Wolffsche Drüse Pe Penis (Nach Tars KEMP und HAROLD OERTEL)

sind bereits bei der Geburt vorhanden. Einzelne dieser Follikel reifen. Das Epithel wird mehrschichtig, es bildet sich eine doppelte Bindegewebschicht um den Follikel, die Theca interna und externa. Das Ei liegt in einer Zellanhäufung dem Cumulus oophorus. Während des Wachsens und Reifens kommt es zur Bildung der Follikelhöhle, die den Follikelsaft enthält. Der Follikel wächst beträchtlich und wölbt sich über die Oberfläche des Ovars vor. Schließlich platzt der Follikel, das Ei wird ausgeworfen und von den Fimbrien aufgenommen, die sich wahrscheinlich unter hormonalen Einflüssen auf die Stelle des reifenden Follikels gelegt haben (MIXULICZ RADECKI CAFFIER). Jetzt beginnen im Follikel die Zellen der Theca interna zu wuchern und es bilden sich große Zellen, die den Gelbkörper kennzeichnen. Den Gelbkörper bezeichnet man heute als Granulosaazeldrüse. Wird das Ei befruchtet, so entwickelt sich das Corpus luteum.

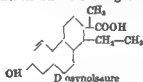


Ob es sich bei diesen Verjüngungen um Hormonwirkungen handelt ist etwas fraglich geworden nachdem ROBERTS bei Ratten auch durch Implantation von Lebergewebe von jugendlichen Tieren eine Reaktivierung feststellen konnte

IV. Die Sexualhormone.

Die chemische Forschung der letzten Jahre die sich im wesentlichen an die Namen BUTENANDT DOISY und MARRIAN LAQUEUR DIERSCHERL RUZICKA SCHOLLER u a knüpft hat die Konstitution der Keimdrüsenhormone auf

zukommen Zur Kennzeichnung dieser Gruppen spricht man von männlichen und weiblichen Prägungstoffen Dabei ist es aber bemerkenswert daß weder die männlichen noch die weiblichen Prägungstoffe in diesem Sinne reine Wirkungen entfalten Große Dosen beider Wirkstoffreihen wirken auch auf die Organe des anderen Geschlechts Ein rein weiblicher Effekt wird nur durch das Progesteron ausgelöst KORYTSCHESKY schlägt daher vor von Sexualhormonen mit 1 hauptsächlich männlichen 2 hauptsächlich weiblichen und 3 bisexuellen Eigenschaften zu sprechen Unter letzterer Gruppe versteht man diejenigen Stoffe die beide Wirkungen entfalten und daher auch als Zwitterstoff bezeichnet wurden In der Tabelle stellt Nr X das Androstendiol ein Beispiel eines solchen Zwitterstoffes dar Die interessante Frage nach der chemischen Konstitution in ihrem Verhalten zur pharmakologischen Wirkung ist noch kaum zu beantworten Auf der einen Seite sehen wir daß geringfügige Änderungen an den Seitenketten den Wirkungscharakter der Sterine völlig umstellen auf der anderen zeigte es sich daß noch nicht einmal die Erhaltung des Sterinskeletes für die Wirkung erforderlich ist Beim Studium von Abbauprodukten des Oestrone fand DOISY eine Substanz die jetzt von MIESCHER chemisch isoliert und als Diosynol bezeichnet wurde Sie hat die untenstehende Strukturformel Sie entfaltet sogar bei oraler Verabfolgung eine eindeutige oestrogene Wirkung Auch an die oestrogene Wirkung der Stilbene sei in diesem Zusammenhang erinnert die in ihrer chemischen Struktur völlig von dem der Steroidhormone abweicht



In chemischer Hinsicht sind alle Sexualhormone Sterine die sich vom Cholesterin ableiten Es ist noch nicht bekannt ob sie im Organismus aus dem Cholesterin durch oxydativen Abbau entstehen oder ob sie alle auf dem Wege eines gleichartigen Aufbaues in den Gonaden oder auch in der Nebennierenrinde gebildet werden Nach Versuchen von BLOCH ist es sehr wahrscheinlich daß das Cholesterin die Muttersubstanz der Steroidhormone ist BLOCH gab Cholesterin das D uterium enthält einer Frau in der Gravidität und fand Deuterium im Pregnanoliolglukoronat des Harnes wieder Cholesterin wird im Organismus synthetisiert REICHSTEIN hat auf die Möglichkeit hingewiesen daß die Steroide aus den Dreierketten des Kohlenhydratstoffwechsels—Glycerin Aldehyd D oxyaceton usw — gebildet werden können Das Sterinskelet läßt sich unschwer in solche Dreierketten zerlegen

Daher erklärt sich, daß der Harn nach Saurehydrolyse eine stärkere Reaktion im ALLEN DOISEY Test gibt als im nativen Zustand

c) *Oestradiol* (VI) Die Substanz wird auch als Dihydrofollikelhormon bezeichnet. Sie unterscheidet sich von dem Oestron durch einen Mehrgehalt an zwei Wasserstoffatomen. Sie wurde zunächst nur chemisch dargestellt, bis DOISEY und Mitarbeiter sie auch im Schwangerenharn nachwiesen. Sie hat ein Interesse, da ihr Monobenzoat therapeutisch besonders wirksam ist. SCHÖLLER und Mitarbeiter finden die einmalige Injektion von 10000 ME des Benzoates

strä-
uppe
von

sprochen werden kann, ist noch nicht entschieden. Der Begriff Follikelhormon ist einstweilen biologisch aufzufassen. Es werden darunter nach BLIVENANT alle Stoffe der Oestrongruppe verstanden. Wahrscheinlich bildet das Ovar Oestradiol, den biologisch wirksamsten Körper aus der Gruppe der weiblichen Prägnanzstoffe. Durch Implantationsversuche ist es erwiesen, daß der reife Follikel das Brunsthormon bildet. Die Zwischengewebe sowie der Primordialfollikel sind biologisch unwirksam (ZONDEX und ASCHKEW). Der Follikelsaft ist hormonhaltig. Es ist noch strittig, ob die Granulosazellen oder die Thecazellen das Follikulin bilden. Nach ZONDEX und ASCHKEW, die an der Wand des sprungreifen Follikels Theca- und Granulosazellen trennen konnten, lieferten erstere im Implantationsversuch Brunsterscheinungen. Ein reifer Follikel enthält etwa 8—12 Einheiten Hormon. Auch in dem Corpus luteum ist Follikelhormon nachgewiesen worden.

Vorkommen. In dem Harn von Männern und Frauen ist Follikelhormon als Schwefelsäureester stets vorhanden. Die Mengen schwanken sehr. Neuere frühere. Dies hängt damit zusammen, daß die Saurehydrolyse vielfach nicht durchgeführt wurde. Vorher des Oestrons sind im Harn noch Oestriol und Oestradiol nachgewiesen worden. Über den Hormongehalt von Harn und Blut während des Menstruationszyklus und während der Gravidität soll später berichtet werden (s S 324). Im Männerharn finden sich etwa 50 bis 200 ME pro Liter. Besonders reich an Follikulin ist der Harn der trächtigen Stute, der Hengatharn und der Hengathoden. Im Hengstharn finden sich z. B. nach saurer Hydrolyse 100000 bis 200000 ME pro Liter und im Hengsthoden etwa 66000 ME (ZONDEX). Die

wird nicht nur durch die Nieren und den Kot ausgeschieden, sondern zum Teil auch im Organismus und zwar in den Nieren und wahrscheinlich auch in der Leber zerstört (FEE und Mitarbeiter, ROSSON und Mitarbeiter).

Wirkungen. Das Brunsthormon bewirkt beim infantilen wie kastrierten Tier das Auftreten einer Brunst mit den charakteristischen Änderungen des Scheidenabstriches (Schollenstadium) und eine Vergrößerung des Uterus (s Abb 75).

in der Leber an. In der Gravidität beträgt die Pregnenediol-Ausscheidung in den ersten 4—5 Monaten 5—10 mg und steigt dann auf 25 gegen Ende der Gravidität auf 54 mg an.

1) Die Beziehungen zwischen weiblichen und männlichen Prägungstoffen und die Wirkungsweise der Sexualhormone

Das Bauprinzip ist für alle Sexualhormone das gleiche. Die weiblichen Prägungstoffe sind ungesättigte, die männlichen gesättigte bzw. nahezu gesättigte Verbindungen mit höchstens einer Doppelbindung. Die Follikelhormongruppe enthält außerdem nur eine die Androsterongruppe zwei Methylgruppen im

ungen Männern finden sich nach GLASS täglich 4—5 γ Oestronstoff im Harn. Als Bildungsort auch der heterologen Sexualhormone werden die Sexualdrüsen selbst angenommen. Dafür spricht vor allem der besonders reiche Follikulinhalt des Hengsthodens. Für die Bildung der androgenen Substanzen bei der rau kommt die Nebennierenrinde in Frage. Das gemeinsame Vorkommen männlicher wie weiblicher Prägungstoffe bei beiden Geschlechtern hat die Auffassung nahe gelegt, daß beide Gruppen von Prägungstoffen im Organismus ineinander übergehen können. Die nahe chemische Verwandtschaft der Hormone und die Möglichkeit durch geringfügige Änderungen den einen Körper in den anderen überzuführen machen dies theoretisch wahrscheinlich. Doch liegen sichere Beweise für die Richtigkeit dieser Auffassung noch nicht vor. Sehr große Dosen männlichen Sexualhormons üben bei kastrierten weiblichen Tieren Foll-

sexualhormone auf die Hypophyse. Die Bildung der gonadotropen Hormone wird durch die Sexualhormone völlig unterdrückt. Es fällt damit der physiologische Stimulus für die Keimdrüse fort und sie verfällt einer Atrophie. Ein Antagonismus zwischen den weiblichen und männlichen Prägungstoffen besteht ebenfalls nicht. Es ist daher auch richtiger bei entgegengesetzt gerichteter Therapie nicht von paradoxer sondern dem Vorschlag von LEWKE entsprechen in heterologer Anwendung zu sprechen.

Es ist ohne Schwierigkeit möglich z. B. durch Verlagerung einer Doppel- (S. 312) aus einem männlichen in einen weiblichen. Besonders interessant sind

us einer noch unbekannten Vorstufe gebildet werden. Sichere Annahmepunkte für die Art, wie der Organismus die Bildung der biologisch wichtigen Sterine vollzieht, besitzen wir zur Zeit noch nicht.

Über die Wirkungsweise der Sexualhormone ist noch relativ wenig bekannt. TEICHNER hat gezeigt, daß sie eine starke Hyperämie bewirken, die sich nicht nur auf die Sexualorgane beschränkt, sondern besonders auch das Gehirn

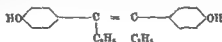
betrifft. Vielleicht ist es möglich, daß ein Teil der allgemeinen Stimulierung, welche die Sexualhormone ausüben, mit dieser besseren Hirndurchblutung zusammenhängt. Auf die Sexualorgane üben sie einen Wachstumseffekt aus. Die Beobachtung, daß dieser Wachstumseffekt nicht sehr spezifisch ist und sich, abgesehen von den Wirkungen des Progesterons, durch eine ganze Reihe chemisch verwandter Stoffe erzielen läßt, legt die Vermutung nahe, daß die Sexualhormone nur Reizstoffe sind, die nicht in irgendwelche chemische Umsetzungen eingreifen. Das ist von REYNOLDS und FOSTER auch tatsächlich bewiesen worden, indem

der

Pov

nerc

ist weiter wahrscheinlich durch den Nachweis eines erhöhten Acetylcholingehaltes des Uterus kastrierter Kaninchen bereits eine Stunde nach intravenöser Injektion von Oestron. Daß die Wirkungen der Sexualhormone auch von chemisch völlig anderen Körpern ausgelöst werden können, haben ROBINSON und DONNOS gezeigt. Diphenylmethanderivate weisen einen schwachen Follikulineffekt auf, der, wenn die Methangruppe durch eine Äthylengruppe ersetzt wird, eine erhebliche Steigerung erfährt. Unter diesen Körpern, die als *Stilbene* bezeichnet werden, erwies sich das *Diäthylstilboestrol*:



als besonders wirksam. 0,25 γ dieser Substanz waren wirkungsgleich mit 0,6 γ Oestron. Irgendwelche Unterschiede in der Wirkungsweise dieser Stilbene mit dem Follikulin konnten bisher noch nicht ermittelt werden, und der Acetylcholingehalt des Uterus steigt nach ihrer Verabfolgung nicht an. Dies würde doch für einen anderen Wirkungsmechanismus sprechen.

e) Extragenitale Wirkungen der Sexualhormone

Die Sexualhormone entfalten ihre Wirkung nicht nur auf die Sexualorgane und die sekundären Geschlechtsmerkmale, sondern zeigen darüber hinaus eine ganze Reihe von allgemeinen Wirkungen, die zum Teil heute auch therapeutisch benutzt werden. Wie bereits erwähnt, ist eine hervorsteckende Wirkung die Förderung der Durchblutung, und zwar der Durchblutung vorwiegend der Bauch- und Beckengefäße, der Gehirne, der Haut und der Herzgefäße. Wie RATACHOW nachwies, läßt sich das Auftreten einer Gangrän durch Adrenalin oder Ergotamin bei gleichzeitiger Anwendung von Oestron verhindern. Beim Menschen hat man nach Anwendung der Sexualhormone einen Anstieg der Hauttemperatur nachgewiesen. Ein weiterer Angriffspunkt liegt im Muskelstoffwechsel. Die herabgesetzte körperliche Kraft ist ein Charakteristikum des Kastraten und Eunuchen. Seit den Untersuchungen von SCHITTENHELM und BÜHLER wissen wir, daß Kastrate im Harn Kreatinin ausscheiden und daß diese Kreatinurie nach männlicher Hormondrusenthese schwindet. Der Glykogen- und Phosphatgehalt des Muskels ist nach Kastration vermindert, auch der Herzmuskel verarmt nach SCHUMANN an diesen beiden Stoffen. Beim kastrierten Tier gleicht sich der Glykogenschwund langsam wieder aus. Auch der Cholesteringehalt des Blutes ist beim kastrierten Tier wie beim Eunuchen erhöht, so daß Hypercholesterinämie ein sehr charakteristischer Befund für Keimdrüseninsuffizienz ist.

Auf Beziehungen zur Blutbildung deutet die Tatsache hin, daß eine Reihe von Blutkrankheiten eine Bindung an das Geschlecht aufweist. HOLZ und Mitarbeiter zeigten, daß große Dosen von Oestron beim Hund die Knochenmarkstätigkeit völlig zerstören und zum Tode der Versuchstiere und Agranulocytose führen. Nach FEUCHTINGER sollen kleine Dosen die Knochenmarkstätigkeit anregen, große sie hemmen. Auf die Anämien in der Gravidität sei in diesem Zusammenhang hingewiesen.

Beim Kastraten entwickelt sich die als eunuchoider Hochwuchs bekannte eigenartige Wachstumsstörung, deren Wesen noch nicht geklärt ist. Zwischen dem Keimdrüsenhormon und dem Wachstumshormon der Hypophyse besteht ein gewisser Antagonismus. Durch große Gaben von Keimdrüsenhormon ist es möglich, die Epiphysen zum Verschuß und das Wachstum damit zum Abschluß zu bringen.

D. Die Geschlechtlichkeit.

Die hormonale Steuerung der mit dem Geschlecht verknüpfte Prozesse spielt eine wichtige Rolle, doch entwickelten Organismus, erst dann wenn Keimdrüsen ihre Tätigkeit entfalten. Die Zugehörigkeit zu einem bestimmten Geschlecht

hindurch unter dem Eindruck der Wirkungen der Sexualhormone verknüpft worden. Erst heute haben wir erkannt, daß manche Störungen des Sexualcharakters,

kenntnissen der zygotischen Sexualität, wie sie insbesondere durch die ausgedehnte Forschung von R. GOLDSCHMIDT gewonnen wurden, vertraut machen

I. Die zygotische Geschlechtlichkeit.

Jede Zelle enthält einen väterlichen und einen mütterlichen Chromosomensatz. Für den Sexualcharakter sind bestimmte Geschlechtschromosomen maßgebend. In den Chromosomen muß ein stoffliches, vielleicht ein fermentartig wirkendes Agens enthalten sein. Hier beginnen sich die Grenzen zwischen zygotischer und hormonaler Geschlechtlichkeit zu verwischen, denn auch die zygotische Geschlechtlichkeit ist damit hormonaler Natur, wenn es sich auch nur um bestimmte Zellhormone handelt. In der männlichen Zelle haben wir zwei Männlichkeitsfaktoren M und einen Weiblichkeitsfaktor F . In der weiblichen Zelle sind zwei Weiblichkeitsfaktoren F und zwei Männlichkeitsfaktoren M . Die männliche Zelle wurde also ausgedrückt durch das Symbol MMF , die weibliche durch $MMFF$. Bei der Reduktion entstehen zwei Zellen mit nur $\frac{1}{2}$ Chromosomensatz, d. h., wir haben zwei Arten mit MF , aber nur eine Art solcher Zellen erhalten wir die weibliche Zellen. Diese Geschlechtschromosomen werden nun bei jeder weiteren Teilung weitergegeben, so daß also jede Zelle unseres Körpers männlichen oder

¹ Die Geschlechtschromosomen werden als X und Y Chromosomen die in ihnen wirkenden Faktoren nach GOLDSCHMIDT als M und F bezeichnet.

weiblichen Charakter hat. Es wurde nun von GOLDSCHMIDT die experimentell gut begründete Vorstellung entwickelt, daß diesen Faktoren gewisse Stärken oder Valenzen innezuwohnen. Wenn wir z. B. mit Мокковicz $F = 40$, $M = 30$ setzen, so würde die männliche Zelle 60 (MM) gegen 40 (F) und die weibliche 60 (MM) gegen 80 (FF) haben, d. h. in dem einen Fall würde die Männlichkeit, in dem anderen Geschlechtesvalenz überwiegen. Durch ein derartiges Überwiegen des einen Geschlechtesvalenz überwiegt garantiert. Bei den Wirbellosen sind mit dem normalen Geschlechtsentwicklung zygotisch. Der Schmetterling z. B. legt nach Embryonalentwicklung überwiegend keine Eier ab und stirbt. Das Wirbeltier hat aber Ausschlupfen aus der Puppe geschlechtsreif. Die Entwicklungsdauer vor sich, relativ kurzer Lebensperiode noch eine lange Lebens- und Entwicklungsperiode vor sich, mit einer Geburt noch eine lange Lebens- und Entwicklungsperiode vor sich, und es ist möglich, daß die Zellgeschlechtlichkeit für diese nicht ausreichend

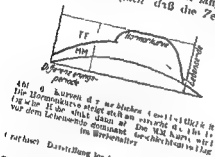


Abb. 66 Kurven der Hormonkonzentration (Hormonkurve) und der Geschlechtlichkeit (Geschlechtlichkeitskurve) über die Lebensdauer (Lebensdauer). Die Hormonkurve zeigt einen Anstieg in der Jugend, einen Abfall in der Reife und einen erneuten Anstieg im Alter. Die Geschlechtlichkeitskurve zeigt einen Anstieg in der Jugend, einen Abfall in der Reife und einen erneuten Anstieg im Alter. Die Kurven sind für die männliche (MM) und weibliche (FF) Geschlechtlichkeit getrennt dargestellt.

GOLDSCHMIDT hat die Verhältnisse für den Menschen durch beigefügte Kurve dargestellt (s. Abb. 76 und 77). Jedes Tier mußte früher oder später bei dem Schnittpunkt der beiden Kurven eine Geschlechtsumwandlung erfahren. Bei den Wirbellosen wird dieser Zeitpunkt nicht mehr erreicht. Bei den Wirbeltieren wird dies durch die Sexualhormone verhindert. Die Richtigkeit dieser Vorstellung wurde experimentell bewiesen. Bei jungen genetisch weiblichen Kücken wird nach der Kastration unmittelbar nach dem Schlüpfen ein Orar einige Tage später ein Hoden regeneriert. In der Zwischenzeit ist der Schnittpunkt der Kurve gelegen. Auf die Störungen der zygotischen Geschlechtlichkeit und ihre Folgen gelegen. Die zygotische Geschlechtlichkeit ist der Entwicklung mit einer normalen Epistase bedingt. In der Embryonalzeit ist die Entwicklung der zunächst indifferent angelegten Keimdrüse in dem männlichen oder weiblichen Sinne. Die männliche Epistase ist stärker als die weibliche und übt ihren Einfluß während des ganzen Lebens aus, während die weibliche mit dem Klimakterium ihr Ende erreicht (s. Abb. 76 und 77).

II. Die hormonale Geschlechtlichkeit.

Außer den Keimdrüsen, die neben der Produktion der Sexualhormone auch die Aufgabe der Bildung der spezifischen Geschlechtszellen haben greifen noch die Hypophyse und die Nebennieren in die Vorgänge der Sexualität ein. Der Einfluß der Hypophyse ist indirekter Natur entsprechend ihrer Hauptfunktion als Regulationsdrüse. Die Nebennierenrinde ist aber wahrscheinlich auch die Bildungsstätte spezifischer androgener bzw. oestrogenen Hormone. Die Hormone haben also die Aufgabe bei abnehmender Epistase protektiv (HALBAN) gegen schlechtverhaltend zu wirken.

Die Hormonbildung setzt wahrscheinlich wenn auch in geringem Ausmaße schon in der Embryonalzeit ein. Dafür spricht vor allem die Beobachtung der sog. Zweckenbildung beim Rind in der infolge einer direkten Gefäßverbindung zwischen zwei Embryonen der männliche Partner den weiblichen umprägt, da das männliche Geschlecht sich hier als das stärkere erweist. Eine besondere Rolle kommt in der Embryonalzeit sicher der Nebennierenrinde zu. Die Ausbildung einer fuchsmophilen Zone (s. S. 298) ist im Embryonalleben ein physiologischer Vorgang. Wir dürfen daraus auf die Bildung einer androgenen Substanz schließen. Auch in der Kindheit wird eine gewisse Menge Sexualhormone gebildet, aber die eigentliche Aufgabe der Hormone fällt dem Alter an. In diesem sind die männliche wie die weibliche Geschlechtsentwicklung mit der Fortpflanzung zusammenhängend. Sexualhormone sind also im Zusammenhang mit der Fortpflanzung zu verstehen.

III. Der Einfluß zentral-nervöser Vorgänge auf die Geschlechtlichkeit.

Die Sexualität und der ganze mit ihr zusammenhängende Komplex ist kein Vorgang, der sich nur in den Sexualorganen abspielt, sondern sehr tiefgreifend in den ganzen Menschen umfaßt und neben der körperlichen auch eine seelische Komponente hat. Das heißt aber, daß im Gehirn und zwar sowohl im Großhirn als in den vegetativen Zentren sich sehr wichtige Vorgänge vollziehen, die zum Teil von den Keimdrüsenhormonen stimuliert werden, zum Teil ihrerseits auf die Keimdrüsen einwirken. Eine besonders wichtige Wirkung zwischen Keimdrüsen und Gehirn ist die Wechselwirkung zwischen dem Zwischenhirn und der Hypophyse erhalten ist (s. v. NAGEL und HORN, HORN, EFFKE, WESTMAN und JAKOBSON). Die Wirkung der Keimdrüsenhormone erfolgt nicht unmittelbar auf die Hypophyse, sondern über das Zwischenhirn. Ob es hier ein fest umschriebenes, an eine bestimmte Stelle zu lokalisierendes Sexualzentrum gibt, scheint in diesem Zusammenhang unerheblich und ändert jedenfalls an der Tatsache, daß es neben einer zytotischen und hormonalen auch eine zentralnervöse Sexualität gibt, nichts. Die Bedeutung der zentralnervösen Sexualität sehen wir einmal in den dem Arzt so vertrauten Rückwirkungen psychischer Vorgänge auf die Sexualität, zum anderen in Krankheiten, bei denen wir der Pubertät praecox bei Zwischenhirntumoren. Letztere Beobachtung ist für diese Vorgänge — auch der Ablauf sorgt — auch

Der große Einfluß psychischer Faktoren auf die Tätigkeit der Sexualdrüsen wurde von STIEVE an zum Tode Verurteilten klar erwiesen. In diesem Zusammenhang sei auch auf die seelischen Einflüsse Umgebungswechsel usw. hingewiesen, die sich besonders auf die Menstruation auswirken. Wir dürfen dabei aber nicht übersehen, daß diese zentralnervösen Faktoren nicht unmittelbar wirken, sondern — wie die Untersuchungen von STIEVE anatomisch erhärtet haben — durch Vermittlung der Keimdrüsen, die in ihrer Tätigkeit nicht nur von den übergeordneten Hormonen der Hypophyse, sondern auch vom zentralnervösen System abhängig sind.

So sehen wir also, daß die gesamte Sexualität sehr vielseitig gesteuert und festgelegt wird. Die Geschlechtsentwicklung der Zellen durch die Hormone der Keimdrüsen und der Nebennierenrinde durch die Hypophysenhormone.

das Zwischenhirn und die Großhirnrinde. Alle diese Faktoren greifen eng in einander ein und es wäre daher falsch Störungen der Sexualität lediglich unter dem Gesichtspunkt der Keimdrüsenhormone zu betrachten.

IV. Entwicklung und Ablauf der Geschlechtlichkeit beim Manne.

Die Pubertät des Mannes liegt um das 13—14 Lebensjahr. Bis etwa zum 7 Lebensjahr ist die Ausscheidung von Sexualhormonen bei Jungen und Mädchen gleich, dann beginnt langsam das Überwiegen der männlichen Prägungstoffe im Harn des Jungen. Das wird besonders deutlich nach 11 Jahren. Auch das follikelstimulierende HVL-Hormon wird jetzt nachweisbar. Ähnlich wie bei der

der männlichen Körperformen. Diese Umbildung ist die Folge der Produktion der männlichen Prägungstoffe. Sie bleibt beim Kastraten aus. Zugleich mit der körperlichen Wandlung vollzieht sich auch eine psychische Umstimmung, die den Knaben zum Manne werden läßt. Der Mann bleibt während seines ganzen Lebens zeugungsfähig, wenn auch Libido und Potenz mit dem Alter nachlassen. Wir haben kein Recht, biologisch gesehen, von einem männlichen Klimakterium zu sprechen und auch über eine Periodizität der männlichen Sexualität ist nichts Sicheres bekannt.

V. Entwicklung und Ablauf der Geschlechtlichkeit bei der Frau.

a) Die Pubertät.

Die Kindheit steht ganz unter der Herrschaft derjenigen Faktoren, die das Wachstum steuern. Soweit die Hormone hieran beteiligt sind, hat sich ein Antagonismus zwischen dem Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens und den Keimdrüsenhormonen nachweisen lassen. Nehmen die Keimdrüsen ihre Tätigkeit nicht zur rechten Zeit auf, so resultiert ein Hochwuchs, weil das Wachstumshormon das Übergewicht behält. Umgekehrt konnte im Tierversuch gezeigt werden, daß eine Behandlung von infantilen Mäusen mit Follikulin zu Zwergwuchs führt, der nur durch Wachstumshormon behoben werden kann (B. ZONDER). Der Impuls zur Sexualhormonbildung nimmt aber auch von der Hypophyse seinen Ausgang. Beim jugendlichen Tier ist der Gehalt der Hypophyse an gonadotropem Hormon sehr gering, steigt aber mit der Zeit der Geschlechtsreife stark an. Aber auch die Keimdrüsen des infantilen Tieres sind weniger empfindlich gegenüber dem gonadotropen Hormon und zeigen mit dem Zeitpunkt der Reife eine deutliche Steigerung der Emp

Harn der Schwangeren schon in den ersten und sein Nachweis dient bekanntlich als (s. Abb. 80). Außerdem wird in dem Chorio in den späteren Stadien auch Progesteron gebildet. Über die Funktion und die Wirkungen der einzelnen Hormone informieren die einzelnen Tafeln. Unreichend Welchen biologischen Sinn hat nun die Bildung dieser Hormone durch die Placenta? Man nimmt an, daß die Prolanproduktion in erster Linie zur Aufrechterhaltung des Corpus luteum dient, das für die Erhaltung der jungen Gravidität von großer Bedeutung ist. Das Schwangerenharnprolin übt eine besonders starke luteinisierende und eine nur schwache follikelstimulierende Wirkung aus. Die

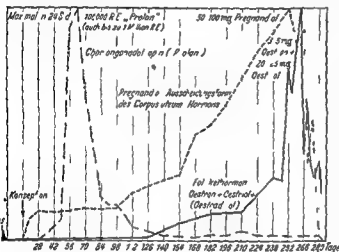


Abb. 80
Die Ausscheidung von Choriongonadotropin (Pregnanol) und Follikelhormon im Harn der schwangeren Frau (nach HOFMEIER)

starke Follikulinproduktion hemmt die Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens zur Entwicklung und Aufrechterhaltung des Corpus luteum graviditatis tritt daher als Ersatz die Prolanproduktion ein. Die Follikulinbildung hat man mit dem Großenwachstum des Uterus in Zusammenhang gebracht. Follikulin fordert das Wachstum des Uterus und mit lokal appliziert wie es bei der Bildung des Hormons in der Placenta der Fall ist, besonders wirksam mit weiter fortschreitender

Schwangerschaft fängt das Corpus luteum an in seiner Funktion nachzulassen und jetzt wird auch diese Hormonbildung von der Placenta übernommen. Außerdem haben Follikulin und Progesteron einen Einfluß auf die Brustdrüsen. Milchgänge und Milchgänge unter ihrer Wirkung aufgebaut und ausgebildet wird. Im Blut und Harn der Schwangeren finden sich also sehr große Mengen von Follikelhormon. Wie COHEN und Mitarbeiter nachwiesen, ist Oestron und Oestradiol in der Schwangerschaft zu 99% in gebundener, inaktiver Form vorhanden. Dieses ändert sich kurz vor der Geburt. Der Organismus verfügt demnach über die Fähigkeit das Hormon zu inaktivieren. Es ist möglich, daß dem plötzlichen Auftreten größerer Mengen Oestron auch für den Geburtseintritt eine gewisse Bedeutung zukommt. MULLER fand, daß das Oestron im Serum der trächtigen Stute sich ebenso verhält.

Daß die Placenta überhaupt das Prolan bildet, ist durch die Gewebekultur placenta ren Gewebes bewiesen (GEY, SEEGAR und HELLMAN). PHILIPPS meint, daß Gonadotropin in den LANGERHANSschen Zellen „oestrogenes“ Hormon im Syncytium gebildet wird.

Über die Vorgänge mit der Geburt und dem Wochenbett informieren die weiteren Schemata (s. Abb. 81—83). Welche Faktoren die Geburt anlösen ist unbekannt, doch ist es wahrscheinlich, daß auch hier die Hormone eine Rolle spielen (CLAIBERG). Bei der Geburt tritt der Hypophysenhinterlappen in Funktion durch die Bildung und Ausschüttung des oxytocischen Hormons. In

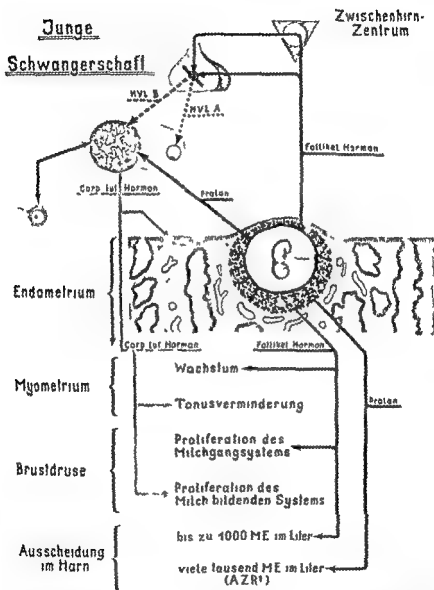


Abb 51 Welche Arbeit leistet das Hormon aller in dieser Zeit? Vorläufige in der Zeit 11.12.1941 mit Geburt

Erklärungen: Lila in Punkten und Strichen: Hypophysenhinterlappenhormon in Lila in ausgedehnter Linie = Prolan also totales Hormon mit ganz großer Wirkung rot = Follikelhormon gelb = Corpus luteum Hormon grün in Ausprägung der Linien = weichenmachender Wirkstoff des Hinterlappens grün in unterbrochener Linie = Vasopressin (Lithdruck erhöhend) Prostataktin steigend (Hinterlappenhormon).

hormonen zurückgeführt worden. Mit der Geburt und Austossung der Placenta hören die Bildung des Prolans, Follikulins und Progesterons schlagartig auf. Dadurch wird die Bildung und Ausschüttung des Prolactins in bzw. aus dem Hypophysenvorderlappen möglich, das nun seinerseits in der durch Follikulin und Progesteron aufgebauten Milchdrüse die Milchsekretion in Gang bringt. Vorher wird die Prolactinbildung durch Follikulin gehemmt. Prolactin seinerseits hemmt die Bildung des Follikulins im Hypophysenvorderlappen erst gegen Prolactin den Gehalt der Milchdrüse als Muttermilch bezeichnen.

d) Das Klimakterium

Um das 45. Lebensjahr beginnt die Keimdrüsenaktivität langsam zu erlöschen. Der Zeitpunkt ist ebenso wie der der Pubertät in der Erbmasse festgelegt. Sehr wahrscheinlich dürften auch hier zentralnervöse Faktoren die sich dann auf die Keimdrüsen auswirken, die überwiegende Rolle spielen. Der Hypophysenvorderlappen bildet während der klimakteriellen Periode verstärkt

deren Zusammenhänge wir erst anfangen zu begreifen. Der plötzliche Fortfall der Keimdrüsenhormone bringt die Hypophyse und ihre Hormonbildung in Unordnung. Infolge der engen räumlichen Koppelung der verschiedensten Hypophysenhormone ist es leicht verständlich, daß diese Unordnung sich nicht nur auf die Keimdrüsenhormone erstreckt, sondern auch andere Hormone. Es ist das Klimakterium häufig der Zeitpunkt, an dem sich Hochdruck, Diabetes und Basedow, die Hormonproduktion des Hypophysenvorderlappens in Zusammenhang stehen. In diesem Sinne spricht auch die Beobachtung, daß Follikulin sich therapeutisch in der Behandlung derartiger klimakterischer Störungen besonders bewährt hat.

E. Die Krankheiten der Keimdrüsen.

I. Der Hypogonitismus.

a) Die Kastration

Die Kastration wird heute beim Manne aus medizinischer Indikation bei Tumoren und bei Tuberkulose der Hoden ausgeführt. Als weitere Ursache kommen noch Traumen wie Schußverletzungen usw. in Frage. Aus religiösen und anderen Gründen wird die Kastration schon seit Jahrhunderten ausgeführt (Skopzen, Haremswächter) und ist bei Haustieren zur Erzielung eines weichen und wohlriechenden Fleisches schon von jeher üblich. In sehr seltenen Fällen kann auch eine angeborene Aplasie der Hoden vorkommen.

Die Kastration muß je nach dem Zeitpunkt, zu dem sie ausgeführt wird, zu anderen Folgen führen. Vor der Pubertät bedingt sie keine auffallenden Symptome. Die ersten Zeichen treten erst im Alter von 10–12 Jahren auf. Die Pubertätsentwicklung, die um diese Zeit einsetzt, bleibt aus. Der Genitalapparat bleibt

auf infantiler Stufe stehen die Bart Achsel und Körperhäre kommen nicht
weich und zart Das Wach-
erspateten Schlusses der Fpi
bis zu einer Körpergröße von



Abb. 53. 7-jähr. = T. m. od.
Hochwuchs 2 N. h. W. 7. 5



Abb. 54. 7-jähr. = T. m. od.
Hochwuchs 2 N. h. W. 7. 5

Zu führen kann und durch seine besonderen Proportionen charakterisiert ist. Die
Unterlangen überragen die Oberlangen stark. Kopf und Rumpf bleiben relativ
klein (Abb. 54). Das zusätzliche Wachstum betrifft vorwiegend die unteren
Abschnitte der Extremitäten. Die Arme werden relativ lang die Spannweite
übertrifft die Norm (e. Hande und bis und 1 mal). Das Becken zeigt eine

104 wurden durch Operation bzw. Obduktion gesichert. Die Fälle verteilen sich wie folgt: 44 (11 Knaben, 33 Mädchen) waren Nebennierentumoren, 42 Ovarialen, 13 (12 Knaben, 1 Mädchen) gehörten in die Gruppe der cerebralen Pubertas praecox. In einem Falle fand sich ein Prostataatumor. Die Nebennierentumoren bewirken wie bereits S. 294 ff. besprochen, wenn sie bei weiblichen Individuen auftreten, gleichzeitig einen Geschlechtsumschlag. Sie kommen fast nur bei weiblichen Individuen zur Beobachtung. Unter den Keimdrüsentumoren spielen die Granulosa-zelltumoren die große Mengen von Follikeln produzieren, die Hauptrolle (s. S. 338), sie führen im Vorpubertätsalter zu einer wertvollen Entwicklung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale. Die geringe Entwicklung der Testistumoren — meistens Sirkowe bzw. Teratome — sind relativ selten. Die Peise bleibt in diesen Fällen sowohl in somatischer als in psychischer Beziehung unvollkommen.

c) Die zentral nervöse Pubertas praecox

Pubertas praecox als Folge von Zirkeltumoren (s. S. 136) die nur bei Knaben beobachtet werden ist in ihrer Genese — ob hormonal oder zentral nervös — noch umstritten. Da durchaus ähnliche Krankheitsbilder als Folge von Hirntumoren oder bei entzündlichen Prozessen im Zwischenhirn beobachtet worden sind, neigen die meisten Autoren (s. z. B. BERGLINGER) zu der Annahme, daß es sich hier um eine analoge Entstehung handelt wie bei den Zirkeltumoren. Diese können einmal durch Druck des Zwischenhirns auf das Zirkelum, zum anderen durch die Zirkelum selbst, die sie als ein zusammengehöriges System aufweist. Die sich entwickelnde Pubertas praecox ist nur in seltenen Fällen in somatischer wie in psychischer Beziehung vollständig.

Dazogs und Spatz haben jetzt eine Beobachtung veröffentlicht, die in vieler Hinsicht aufschlußreich ist und uns ganz neue Erkenntnisse vermittelt. Sie betraf einen 8-jährigen Knaben mit einer ausgeprochenen Pubertas praecox, die ihn in somatischer Hinsicht nahezu einem 15-jährigen gleichstellte. Wegen Verdacht auf Nebennierentumor wurde eine Laparotomie gemacht. Der Knabe verstarb einige Tage später. Bei der Sektion fand sich eine kirschkerngroße Vorwölbung in der Gegend des tub. cinereum. Alle Zeichen von Hirndruck fehlten. Histologisch erwies sich die Vorwölbung nicht als Tumor, sondern als eine hyperplastische Fehlbildung. Er fand sich außer einer sexuellen Frühreife noch eine hyperplastische Fehlbildung. Fr. hatte das rechte Tub. cinereum mit ein Zellen wie sie für die Kerne des tub. cinereum charakteristisch sind. Einen ganz ähnlich gelagerten Fall beschrieb J. E. Meyer. Er handelte sich hier um ein 6-jähriges Mädchen, das außer einer sexuellen Frühreife noch eine Adipositas bot. Gleichzeitig bestand eine Imbezillität. Auch hier war der Tumor bezogen auf das linke war etwas seitlich verdrängt. Die Ganglien des Tumors zeigten in verstärktem Maße die Zeichen der sexuellen Frühreife. Das sekretorische System war intakt. Die sexuelle Frühreife muß also auf einer Inkretproduktion von seiten dieses Tumors beruhen. Spatz und Dazogs weisen darauf hin, daß der Tumor durch eine Kapsel eingeschlossen ist und daher keine direkte nervöse Verbindung mit anderen Abschnitten des Tumors besteht. Auch hier ist die sexuelle Frühreife nur durch eine Hormonproduktion in dem Tumor selbst zu erklären. Von diesem Problem abgesehen stellen die beobachteten Fälle zweifellos eine weitere gewichtige Stütze für die Annahme des Sexualzentrums dar, das von Spatz in die mediobasalen Abschnitte des Tub. cinereum verlegt wird.

zutreffend sind. Der Grad der Zwitterigkeit hängt von dem Zeitpunkt des Geschlechtsumschlages ab, und auch andere Autoren, wie BERNER, LEIDYALL und WAHLOREN haben sich dieser Auffassung angeschlossen.

Wir können also heute sagen, daß die Zwitterigkeit die Folge der Kreuzung von in ihren Epistasen ungleichwertigen Rassen ist und daß der Grad des Hermaphroditismus von dem relativen Einfluß der männlichen und weiblichen Faktoren von der Art der klunische Krankheitsbildung, das hieraus resultiert.

Wir kennen drei Formen des Hermaphroditismus, die wir nach der vorhandenen Keimdrüse benennen: 1. den Hermaphroditismus ambigüindularis oder auch verus, bei dem sich sowohl Hoden wie Ovar finden, 2. den Pseudohermaphroditismus testicularis oder masculinus, der männliche Keimdrüsen und weibliche Gesamtprägung aufweist und 3. den Pseudohermaphroditismus ovarialis bzw. femininus, der bei weiblichen Keimdrüsen eine männliche Prägung zeigt.

2. Der Hermaphroditismus.

Der Hermaphroditismus ambigüindularis (verus). Bei der Untersuchung eines Hermaphroditen muß man mit Taktgefühl vorgehen, da die Kranken in

der Regel zugehörig fühlt, seine Kindheitsentwicklung, ob mehr Neigung zu männlichen oder weiblichen Spielen zu männlichen oder weiblichen Freundschaften bestand, ist weiterhin wichtig. Ferner sind Angaben über den Beruf und über das Sexualleben von Bedeutung. Wie verhalten sich Potenz und Libido, und welchen Part hat das Individuum in einer evtl. Ehe übernommen. Nicht selten stellen wir einen Wechsel fest, in einer anderen

Feststellung der psychischen Verfassung von großer Bedeutung. In bezug auf ihre Ausbildung und ihr Mischungsverhältnis lassen sich keine Regeln aufstellen. Auch eine noch so genaue äußere Untersuchung kann nicht zu ermitteln, welche Form der Inspektion der Bauch der Keimdrüsen erforderlich.

Bei dem Hermaphroditismus verus finden sich nicht selten sowohl Ovarien wie Hoden in einem Organ vereint. Beide Keimdrüsen sind gelegentlich als funktionstüchtig befunden worden, indem der Nachweis von Spermien im Hoden bzw. von reifen Eiern im Ovar gelang. Besonders eindrucksvoll gerade für die Mischung männlicher mit weiblichen Eigenschaften und das periodische Überwiegen des einen Anteiles über den anderen ist die Geschichte von Katharina Karl Homann, eines Individuums, das von VIRCHOW, FRIEDREICH u. a. sehr genau beobachtet und beschrieben wurde. Bei der Geburt wurde es auf den Namen Katharina getauft. In der Pubertät traten Pollutionen und männlicher Sexualtrieb auf. Zwischen 20—30 Jahren vollzog sich ein Wechsel, es stellten sich Menstruationen und weiblicher Geschlechtstrieb ein. Sie hatte Verkehr mit Männern. Nachdem sie 40 Jahre als Frau gelebt hatte, wechselte sie ihr Gewerbe und lebte als Mann. Verheiratete sich und zeugte einen Sohn. Normales Sperma wurde bei ihr bzw. ihm von VIRCHOW und FRIEDREICH nachgewiesen. Sie war also funktionstüchtig zu den Seltenheiten bei dem echten Hermaphroditismus.

Da der Eierstock das genetisch ältere Gewebe ist, ist anzunehmen, daß sich aus einem Teil des Eierstockes der Hoden entwickelt. In diesem Sinne spricht die bereits erwähnte Beobachtung, daß das Ovarialgewebe dem Hoden gewöhnlich als Kappe aufsetzt oder von diesem völlig umschlossen wird. Doch gibt es auch Fälle, in denen die Keimdrüsen räumlich getrennt sind und h auf der einen Seite befindet sich ein Hoden, auf der anderen ein Ovar. Von 20 Fällen, die MOSZKOWICZ



Abb. 86 Hodenwucher (MOSZKOWICZ) 31-jährig. Auß. te. Geschlechtsorg. in einer weichen Hülle. Vorh. hypertroph. Vagina f. H. Hoden im Bruchsaack rechts (Nach L. MOSZKOWICZ)



Abb. 87 Hodenwucher (MOSZKOWICZ) 30-jährig. Auß. te. Geschlechtsorg. in einer weichen Hülle. Vorh. hypertroph. Vagina f. H. Hoden im Bruchsaack rechts (Nach L. MOSZKOWICZ)

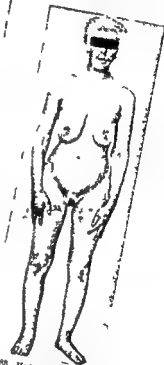


Abb. 88 Hodenwucher (MOSZKOWICZ) 24-jährig. Auß. te. Geschlechtsorg. in einer weichen Hülle. Vorh. hypertroph. Vagina f. H. Hoden im Bruchsaack rechts (Nach L. MOSZKOWICZ)

in einer monographischen Zusammenstellung erwähnt wurden 8 gelegentlich einer Leistenbruchoperation diagnostiziert. An den äußeren Genitalen bestanden normale Verhältnisse: fünf galten als männlich, drei als weiblich. Die äußeren Genitalen können als o normal weiblich oder normal männlich sein, ohne daß sich hier eine Regel aufstellen läßt (s. Abb. 86—88). Die Psyche braucht nicht dem morphologisch überwiegenden Teil zu folgen, eine Beobachtung, die dafür spricht, daß die Psyche als eigener sekundärer Geschlechtscharakter vererbt wird. Auch der äußere Habitus steht mit der psychischen Einstellung oft im Widerspruch. Als Pseudohermaphroditismus masculinus bezeichnen wir diejenigen Fälle, bei denen die Keimdrüse rein männlich, Körperbau, Genitalen und Psycho aber

beginnt ein stärkeres Wachstum der Körperhaare es entwickelt sich ein Bartwuchs so daß die Patientinnen sich rasieren müssen Das Kopfhaar wird schütter und rauh die Haut nimmt ein dunkleres Holorit an und verliert ihre Geschmeidigkeit eine Aene ist fast immer vorhanden Allmählich vollzieht sich eine Vermännlichung des Gesichtes, die bei längerer Krankheitsdauer immer ausgeprägter wird (s Abb 89) Auch die Stimme wird tief und rauh der Kehlkopf d männlicher kräftig Die

verändert nur

bei längerer Krankheitsdauer findet sich eine Vergrößerung der Klitoris (s Abb 90) Der Uterus bleibt ebenso wie das mchterkrankte Ovar normal Das



Abb 89 Märkante Gesichtszüge aus vorheriger Adamsapfel der Patientin hat sie zuletzt 4 Tage vor der Aufnahme rasiert Gesichtshaarung 4 mm lang (Nach Z. v. BRATHMAYR)



Abb 90 Deutliche Ausprägung der Krankheit bedeutend vergrößerte Klitoris 1 Jahr nach der Operation hat sich diese wieder zur Größe der (normalen) Größe (Nach Z. v. BRATHMAYR)

Nach
ichung
und en

vollzieht sich eine völlige Restitutio ad integrum Nur wenn die Vermännlichung sehr lange gedauert hat — es ist ein Fall mit 7 Jahren Krankheitsdauer beschrieben — vollzieht sich dann der Bartwuchs

Vom pathologisch anatomischen Gesichtspunkt aus bestanden lange Zeit über die Einordnung dieser Tumoren große Unklarheiten bis R MEYER nachdem schon PICK sie als Adenoma testicularia ovaria bezeichnet hatte erkannte daß es sich um Tumoren handelt die von embryonalen Organresten ausgehen R MEYER bezeichnet sie als Arrhenoblastome In der bisexual angelegten Keimdrüse bleiben Bildungselemente liegen die nur für die männliche Keimdrüse Bedeutung haben Diese heterosexuellen Anteile sind der Ausgangspunkt für die Tumoren R MEYER untercheidet drei Arten das Adenoma tubulare

Man geht wohl nicht fehl in der Annahme, daß diese Tumoren männliches Hormon produzieren und dadurch den Geschlechtsumschlag bewirken. SZARITSKY hat jetzt in dem Harn eines derartigen Falles männliches Hormon nachgewiesen. Insgesamt sind die Fälle sehr selten. In einer 1936 erschienenen zusammenfassenden Darstellung berichten BALDWIN und GARRON über 33 gesicherte Beobachtungen in der Weltliteratur, denen sie eine weitere Beobachtung anfügen. R. MEYER zweifelt nicht an der Tatsache, daß diese Tumoren männliches Sexualhormon bilden. KLEINER führt die leichte Vermännlichung, die sich häufig jenseits des Klimakteriums findet auf ein vermehrtes Wachstum dieser heterosexuellen Zellelemente des Ovars zurück.

3. Feminisierende Hodentumoren.

Wir kennen noch eine weitere Art von Keimdrüsentumoren, die sich aus dem indifferenten Keimepithel vor dessen Differenzierung entwickelt, die heute nach R. MEYER als *Disgerminome* bezeichnet werden. Eine Beeinflussung der Geschlechterlichkeit durch diese Tumoren ist beim Weibe nicht bekannt. Die Tumoren können sich aber auch im Hoden entwickeln (*Seminome*), und hier sind einige Fälle bekannt geworden, bei denen eine Gynäkomastie auftrat, die nach operativer Beseitigung der Tumoren wieder verschwand. Auch Chorionepitheliome des Hodens können gelegentlich ähnlich wirken. Die „Verweiblichung“ des Mannes durch derartige Prozesse bleibt höchst unvollkommen und stellt in der Frau dar eine von Carcinomen (S. 298).

Für die *Chorionepitheliome* des Hodens ist die Ausscheidung von großen Mengen gonadotropen Hormons und auch von Follikulin mit dem Harn charakteristisch wie sie sonst nur bei graviden Frauen beobachtet werden. Je höher die Hormonausscheidung ist, desto bösartiger ist der zugrunde liegende Tumor. Auch bei den *Disgerminomen* des Hodens fällt die Prolan-A Reaktion mit Harn positiv aus. Wieweit die Ausscheidung des gonadotropen Hormons die Ursache für die in diesen Fällen beobachtete Gynäkomastie darstellt ist schwer zu entscheiden. Da aber gleichzeitig auch Follikulin nachgewiesen wurde, ist es wahrscheinlich, daß die Bildung dieses Hormons die Ursache für die Gynäkomastie ist. Die Gynäkomastie wird aber auch vereinzelt bei anderen Frkkrankungen, so bei Hypophysentumoren, beschrieben.

n ist
echt
daß
Mit

der Ausbildung des Tumors stellt die Keimdrüse des betreffenden Individuums ihre Tätigkeit ein, und die bisher latente Zwitterigkeit kommt nunmehr zum Durchbruch.

4. Die Homosexualität

Die echte Homosexualität nur von der soll hier kurz die Rede sein, läßt sich nicht hormonal erklären. Die Hormone wirken auf die Psyche nur allgemein

Tabelle 19 Handelspräparate aus den Keimdrüsen

Präparat	Zusammensetzung	Handelsform	Angabebeher Gehalt	
			1 Amp	1 Stück

1 Hergestellt aus der gesamten Drüse.

a) Testes

Androtestin	Extrakt aus männlichen Keimdrüsen mit wasser und fettlöslichem Anteil	Dragees Ampullen	— —	— —
Testifortan	Testikel und akzessorische Drüsen mit Zusatz spezifisch wirkender Pharmaka	Dragees Ampullen	— —	— —
Testotrat	Gesamtextrakt aus dem Hoden	Granula Ampullen	10 g = 200 g Frischdrüse	

b) Ovar

Agomenon	Extrakt der die wasserlöslichen Wirkstoffe des Ovars enthält	Dragees Ampullen 1 ccm	— 0,04 g	0,02 g —
Oroglandol	Ovarienextrakt	Tabletten Ampullen	— 1 g Frischdrüse	1 Tabl = Gesamt-trockensubstanz
Testes , Merck	Getrockneter Säugetierhoden	Tabletten	—	1 Teil = 6 Teil frischer Hodensubstanz
Testiculum , Henning	Volldrüsenpräparat	Dragees	—	1 Dragee = 1 Frischdrüse
Ovarium Henning	Volldrüsenpräparat	Dragees	—	1 Dragee = 1 Frischdrüse
Ovaria sicc Merck	Getrocknete Ovarsubstanz	Tabletten	—	0,01 g = 1 Frischdrüse
Ovarial	Aufgeregtes wasserlösliches Ovarpräparat mit Zusatz von reinem Brunsthormon	Tabletten	—	
Ovo Wolff	Gesamtwirkstoff aus frischem Ovar			

2 Synt

a) Uter

Anertan	Testosteronpropionat			
Anertan (1)	Testosteronpropionat			
Anertan	Methyltestosteron tablettiert			
Perandren	Methyltestosteron Testosteronpropionat	I		

Tabelle 19 (Fortsetzung)

Präparat	Zusammensetzung	Handelsform	Angegebener Gehalt	
			1 Amp	1 Stück
Testoviron	Testosteronpropionat	Ampullen	5, 10, 25 mg	
Testoviron tropfen	Testosteron in alkoholischer Lösung	Tropfenflasche	5 mg	
Testosteron	Lingual Tabletten Methyltestosteron	Tabletten		5 mg
b) Weibliche Sexualhormone.				
1. Follikelhormon				
Oestroglandol	Gesamtkristallinität der natürlich vorkommenden Oestrogensubstanzen, Oestron	Tabletten		5000 : V.
		Ampullen 5 ccm	10000 : III u 100000 : E	
Ovarium-Panormon	Auf Follikelhormon standardisiertes Eierstockpräparat	Oestroglandol salbe		1 g = 1000 : E
		Dragees		100, 1000, 10000 ME
		Ampullen 1 ccm	100, 1000, 10000, 50000, 100000 ME	
Ovocyclin	Oestradioldipropionat	Ampullen	1—5 mg	
Perlatan	Kristallisiertes Follikelhormon	Tabletten		0,05 mg*, 0,1 mg
		Suppositorien Ampullen	1 mg	0,1 mg
Progynon	Oestradiol	Dragees		1000 und 10000 : E
		Tube mit 25 g Gehalt		2,5 mg Oestradiol
		Tropfflasche Oestradiol in alkohol. Lösung 20 ccm		2 mg
Progynon B oleosum „forte“	Dihydrofollikelhormonbenzoat	Ampullen	1—5 mg	
Ovocyclin	Oestradioldipropionat	Ampullen	1—5 mg	
Oestradiol	Monobenzoat Krist. Ampullen, 2 ccm = 10 mg Standardisiertes reines Follikelhormon	Lingual Tablett		1000 : E
		Dragees		
		Ampullen (wasserlöslich) (olig. Lösung)	100—1000 : E 1 mg und 5 mg	
Stilbenpräparate				
Oestromon	4,4 = dioxo = α , β -diäthylstilben	Tropfen 20 ccm		
		Tabletten Ampullen	1—3 mg	1 mg

* 1 mg kristallisiertes Follikelhormon (Oestron = 1000 : E)

** 1 mg Dihydrofollikelhormonbenzoat = 10000 : B E

Tabelle 19 Handelspräparate aus den Keimdrüsen

Präparat	Zusammensetzung	Handelsform	Angegebener Gehalt	
			1 Amp	1 Stück
1 Hergestellt aus der gesamten Drüse				
a) Testes				
Androstina	Extrakt aus männlichen Keimdrüsen mit wasser und fettloslichem Anteil	Dragées Ampullen	— —	— —
Testifortan	Testikel und akzessorische Drüsen mit Zusatz spezifisch wirkender Pharmaka	Dragees Ampullen	— —	— —
Testotrat	Gesamtextrakt aus dem Hoden	Granula Ampullen	10 g — 200 g Frischdrüse	
b) Ovar				
Agomensin	Extrakt, der die wasserlöslichen Wirkstoffe des Ovars enthält	Dragees Ampullen 1 ccm	— 0 04 g	0 02 g —
Ovoglandol	Ovarienextrakt	Tabletten Ampullen	— 1 g Frischdrüse	1 Tabl = Gesamt-trockensubstanz
Testes „Merck“	Getrockneter Stierhoden	Tabletten	—	1 Teil = 6 Teile frischer Organsubstanz
Testiculum „Henning“	Volldrüsenpräparat	Dragees	—	1 Dragee = 1 g Frischdrüse
Ovarium „Henning“	Volldrüsenpräparat	Dragées	—	1 Dragee = 1 g Frischdrüse
Ovaria sicc „Merck“	Getrocknete Ovarsubstanz	Tabletten	—	0 07 g = 0 05 g Frischsubstanz
Ovarial	Aufgeschlossenes, wasserlösliches Ovarpräparat mit Zusatz von reinem Brunsthormon	Tabletten	—	10 und 100 ME
Ovo-Wolff	Gesamtwirkstoff aus frischem Ovar	Perlen	—	1 Perle = 0 5 g Frischdrüse
2 Synthetische Sexualhormone				
a) Männliche Sexualhormone				
Anertan	Testosteronpropionat	Ampullen	5, 10*, 25 mg	—
Anertan Öl	Testosteronpropionat	Glas mit 10 ccm	50 mg	
Anertan	Methyltestosterontabletten	Tabletten	—	5 mg
Perandren	Methyltestosteron	Lingul Tabletten		5 mg
	Testosteronpropionat	Amp 1 ccm Krist Ampullen 2 ccm Impl Tabl	5, 10 25 mg 50 mg	
				100 mg

* 1 mg = 5 HE (Hahnenkamm Einheiten)

Tabelle 19 (Fortsetzung)

Präparat	Zusammensetzung	Handelsform	Angegebener Gehalt	
			1 Amp	1 Stück
Testoviron	Testosteronpropionat	Ampullen	5, 10, 25 mg	
Testoviron tropfen	Testosteron in alkoholischer Lösung	Tropfenflasche	5 mg	
Testosteron	Lingual Tabletten Methyltestosteron	Tabletten		5 mg
b) Weibliche Sexualhormone				
I Follikelhormon				
Oestroglandol	Gesamtkristallinat der natürlich vorkommenden Oestrogensubstanzen Oestron	Tabletten Ampullen 5 ccm	10000 i E u 100000 i E	5000 i E
		Oestroglandol salbe		1 g = 1000 i E
Ovarium Panhormon	Auf Follikelhormon standardisiertes Ekerstockpräparat	Dragees		100, 1000, 10000 ME
		Ampullen 1 ccm	100 1000 10000 50000 100000 ME	
Ovocyclin	Oestradioldipropionat	Ampullen	1—5 mg	
Perlatan	Kristallisiertes Follikelhormon	Tabletten Suppositorien Ampullen		0.05 mg*, 0.1 mg 0.1 mg
			1 mg	
Progynon	Oestradiol	Dragees		1000 und 10000 i E
		Tube mit 25 g Gehalt Tropfflasche Oestradiol in alkoholischer Lösung 20 ccm		25 mg Oestradiol 2 mg
Progynon B oleum, forte	Dihydrofollikelhormonbenzoat	Ampullen	1—3 mg	
Ovocyclin	Oestradioldipropionat	Ampullen	1—5 mg	
Oestradiol	Monobenzoat krist Ampullen 2 ccm = 10 mg Standardisiertes reines Follikelhormon	Lingual Tablett Dragees Ampullen (wässrige Lösung)	100—1000 i E 1 mg und 5 mg	1000 i E
Stilbenpräparate				
Oestromon	4,4-dioxystilben	Tropfen 20 ccm Tabletten Ampullen		1 mg
			1—3 mg	

* 1 mg kristallisiertes Follikelhormon (Oestron = 1000 i E)

** 1 mg Dihydrofollikelhormonbenzoat = 10000 i B E.

oder Beziehungen zu den Phytmen der weiblichen Sexualität haben ist kein Beweis dafür daß die Keimdrüsen und die Sexualhormone in der Genese der artiger Erkrankungen eine Rolle spielen. Man darf nie vergessen daß es neben einer hormonalen auch eine zygotische Sexualität gibt. Aus diesem Grunde können und sollen nicht alle diejenigen Erkrankungen aufgezählt werden bei denen derartige Zusammenhänge vorhanden sind auch dann nicht wenn sie fälschlicherweise von verschiedenen Autoren etiologisch mit einer Ueber-

handen sind. Das Leiden ist bei Eunuchen noch nie beobachtet worden. Der Beginn der Vergrößerung ist immer in den lateralen Partien und im Mittellappen gelegen dem ambisexuellen Teil der Prostata und nie in den hinteren Abschnitten in dem sich das Carcinom zu entwickeln pflegt. Zunächst ist es nicht ganz verständlich aus welchem Grunde im Alter in dem mit einem Nachlassen der Hormonproduktion gerechnet werden muß eine Vergrößerung der Prostata stattfindet also ein Zustand auftritt den wir vom Experiment her als Folge einer erhöhten Zufuhr von männlichem Sexualhormon kennen. Nun ist aber ein Abschnitt der Drüse umfaßt oretischen Erwartung eher kleiner wird. Tierversuch durch Follikulin eine mlicher Tiere hervorrufen. Sie folger ich im männlichen Organismus vor erhält. Moszkowicz hat diese Auf Prostata anderer in ähnlichen wie weiblichen Individuen in gleicher Weise angelegt wird. Beim alternen Manne spricht nun dieser Abschnitt infolge Nachlassens der männlichen Hormone auf das im Organismus vorhandene Follikelhormon an. Der Erfolge der Therapie der Erkrankung mit männlichem Sexualhormon lassen sich so unschwer erklären (s. S. 367).

Gelenkerkrankungen. Mervoz hat als erster eine *Arthropathia ovarioipriva* beschrieben. Er verstand hierunter Fälle in denen es zur Zeit des Klimakteriums zu einer Gelenkerkrankung kam die sich vorwiegend in den Kniegelenken lokalisierte. In der Kastration oder Ovariectomie gleichzeitig mit dem Gelenkprozeß eine Fettsucht entwickelt. UMBER beschrieb als *Periarthritis destruens endocrina* eine Gelenkerkrankung die sich vorwiegend an den kleinen Gelenken lokalisiert und durch eine periartikuläre Schwankungen kommen. Sie führt zu einer Steifheit der Finger und Kniegelenke ohne Schmerzen mit knotchenförmigen Auftreibungen an den zu der Ovarialtätigkeit aufweist. Er macht besonders darauf aufmerksam daß therapeutisch in diesem Falle nur die gesamten Extrakte aus dem Ovar wirksam sind nicht hingegen die synthetischen Präparate. Sie führt zu einer Steifheit der Finger und Kniegelenke ohne Schmerzen mit knotchenförmigen Auftreibungen an den

Gelenken die auch röntgenologisch verändert sind SCHITTENHELM machte darauf aufmerksam daß der chronische Gelenkrheumatismus bei Frauen sehr viel häufiger ist als bei Männern und das 36—55 Lebensjahr bevorzugt Auch das Valium coxae senile ist eine Alterserscheinung die mit der Menopause in Zusammenhang gebracht wird Bei Männern sind Gelenkerkrankungen sehr viel seltener Dem Gelenkprozeß und der Ovarialität ist nur so zu verstehen daß die Änderungen in der Hormonproduktion und die Umstellungen im endokrinen System günstige Dispositionen für die Entwicklung der entsprechenden Gelenkerkrankungen schaffen Für derartige Zusammenhänge sprechen auch die Beobachtungen über therapeutische Erfolge mit Follikelhormon obwohl die Follikelhormontherapie nur eine zusätzliche Therapie ist und man auf die übrigen Maßnahmen nicht verzichten kann

Krankheiten des Blutsystems Es war ihm schon lange aufgefallen daß bestimmte Erkrankungen des Blutes — Chlorose Hamophilie und gewisse hamorrhagische Diathesen — nur ein Geschlecht befallen bzw Beziehungen zur Ovarialfunktion zeigen Die Chlorose wurde nur bei weiblichen Individuen während der Pubertät beobachtet Die thrombotische Purpura zeigt häufig Beziehungen zu dem weiblichen Zyklus Alle diese Tatsachen sprechen dafür daß die Ovarialität und damit das Follikelhormon mit diesen Krankheiten in einer Beziehung stehen können Mehr läßt sich allerdings zur Zeit zu diesem Problem nicht sagen und es verlierte wegen seiner hypothetischen Natur hier auch noch keine Erwähnung wenn nicht sehr interessante Tierversuche von RYLAND HAMPERL HOLTZ JONES und MARX vorlagen aus denen hervorgeht daß chronische Behandlung von Hunden mit Follikelhormon zu einer tödlichen schweren hamorrhagischen Diathese führt Diese Versuche sind merhin ein gewisser Hinweis darauf daß auch bei der thrombotischen Purpura des Menschen ähnliche Umstände wirksam sein können Für das nur beim männlichen Geschlecht beobachtete Vorkommen der Hamophilie kann die Zellgeschlechtlichkeit ebenso gut die Ursache sein wie die Hormongeschlechtlichkeit

Maligne Tumoren Über dieses Thema das hier nur in aller Kürze berührt werden soll ist in der letzten Zeit eine recht umfangreiche Literatur entstanden Einmal ist es eine unbestreitbare Tatsache daß das Nachlassen der Keimdrüsenfunktion und die Tumorausfälligkeit zwei Dinge sind die zeitlich zusammenfallen woraus allerdings ein Kausalzusammenhang nicht mit Notwendigkeit folgt Bei onkologischer Befunde englischer Forscher REEDER aber dieses Thema durch die Befunde englischer Forscher KENYON und Mitarbeiter entdeckten als die cancerogene Substanz die Steinkohlenteer das Benzpyren



Das Benzpyren ist der Ausgangspunkt für die weitere Erforschung der cancerogenen Substanzen geworden und es hat sich gezeigt daß eine ganze Reihe von Derivaten dieses Körper ebenfalls cancerogen wirken Zwischen diesen cancerogenen Substanzen und den Sexualhormonen besteht chemisch eine nahe Verwandtschaft Nach BRENNAN ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen daß bei gewissen Abweichungen in der Synthese der Sexualhormone Beweis der Nachweis derartigen intermediär entstehen Ein wirklich schlüssiger Krankheits steht allerdings noch aus Die weiblichen Prägonen selbst wirken nicht krebserregend sollen aber vorhanden Tumoren in ihrem Wasserstoffmangel (RODDON u. a.) Die spontane



prüfen
die Tiere mit
der Arbeit Ni

HELLER

Stunden Bezi

HELLER End
DOCK u C
Soc exper P
Klin Woch
I, 508
II, 1707

wertung siehe die Abbildungen in

319 (1931)
Jahn En 7 1 (1917)
1236 (1936)
176

Mit beiden Methoden hat man sich um den Nachweis des thyreotropen Hormons im nativen Harn bemüht, und von den verschiedensten Autoren ist über entsprechende Ergebnisse berichtet worden. Die Hauptschwierigkeit der Beurteilung der Ergebnisse liegt darin, daß die Reaktion nicht unbedingt spezifisch ist und daß es offenbar noch andere Stoffe in dem Harn gibt, die den Aktivitätsgrad der Schilddrüse beeinflussen (KROGH und OLSEN). Aus diesem Grunde können die Versuchsergebnisse, die allerdings übereinstimmend zeigten, daß in dem Harn von Kranken mit Hypothyreose das thyreotrope Hormon vermehrt und in dem mit Hyperthyreose vermindert vorkommt, nur mit Vorsicht gewertet werden. FELLNER¹ hat eine Methode zum Nachweis des Hormons im Blut angegeben. Er fand eine verminderte thyreotrope Aktivität seiner Blutextrakte bei Basedow und eine vermehrte bei Hypothyreosen, die von der Schilddrüse ausgehen.²

Die e silagipana Nam ay 7 m Na h va g dag asat antir rami H am n d 1 D d

Mit der oben beschriebenen Methode fand ich eine positive Reaktion bei einer großen Zahl von Kranken mit essentieller Hypertonie und regelmäßig

als die infantile Maus so daß ich bezweifle ob es mit diesem Test überhaupt möglich ist den corticotropen Stoff des Hypertoniker-Serums ohne weitere Verarbeitung nachzuweisen

Die übrigen glandotropen Hormone und das Prolactin. Das pankreatotrope Hormon wurde von ANSELMIUS HOFFMANN und HEROLD⁶ in großen Mengen in

¹ FELLINGER. *Wien Arch inn Med* 375 (1936)

* FELLINGER Wien Arch und Mus 313 (1987)
 * Siehe auch BODART = FELLINGER W. u. Klin Wochr 1976 II, 1296

² JOHNS A. u. BECK, *Z. exper. Med.* 97, 322 (1936).

* MOORE, Proc Soc exper Biol & Med 26 649 (1936)

⁴ Rogers and Krin 1936 (1936)

* ANSELMINO HOFFMANN u. HERBOLD *Klin Wschr* 1933 II 124, 143.

Die Untersuchung wurde in folgender Weise durchgeführt:

1. Die Ursubstanz wurde in 10 ml. 0,1%ige Salzsäure gelöst.

2.

Die Lösung wurde mit 10 ml. Wasser verdünnt.

3.

4.

5.

Die Lösung wurde mit 10 ml. Wasser verdünnt.

Die Lösung wurde mit 10 ml. Wasser verdünnt.

6.

7.

8.

9.

10.

11.

Bladdock und Heller¹ wurde eine Methode der Ursubstanzbestimmung beschrieben, die nach eigenen Erfahrungen von Bladdock und Heller¹ in folgender Weise durchgeführt wurde:

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

gendes Vorgehen

Die Ursubstanz wurde in 10 ml. 0,1%ige Salzsäure gelöst.

8.

9.

10.

11.

12.

13.

Die Ursubstanz wurde in 10 ml. 0,1%ige Salzsäure gelöst.

14.

1. Die Ursubstanz wurde in 10 ml. 0,1%ige Salzsäure gelöst.

2. Die Lösung wurde mit 10 ml. Wasser verdünnt.

3. Die Lösung wurde mit 10 ml. Wasser verdünnt.

4. Die Lösung wurde mit 10 ml. Wasser verdünnt.

5. Die Lösung wurde mit 10 ml. Wasser verdünnt.

6. Die Lösung wurde mit 10 ml. Wasser verdünnt.

Mit beiden Methoden hat man sich um den Nachweis des thyreotropen Hormons im rativen Harn bemüht und von den verschiedensten Autoren ist über entsprechende Ergebnisse berichtet worden. Die Hauptschwierigkeit der Beurteilung der Ergebnisse liegt darin, daß die Reaktion nicht unbedingt spezifisch ist und daß es offenbar noch andere Stoffe in dem Harn gibt, die den Aktivitätsgrad der Schilddrüse beeinflussen (KROGH und OAKLEY). Aus diesem Grunde können die Versuchsergebnisse, die allerdings übereinstimmend zeigten, daß in dem Harn von Kranken mit Hypothyreose das thyreotrope Hormon vermehrt und in dem mit Hyperthyreose vermindert vorkommt, nur mit Vorsicht gewertet werden. FELLNER¹ hat eine Methode zum Nachweis des Hormons im Blut angegeben. Er fand eine verminderte thyreotrope Aktivität seiner Blutextrakte bei Basedow und eine vermehrte bei Hypothyreosen, die von der Schilddrüse au gingen.²

Auf der oben beschriebenen Methode ist die positive Reaktion bei einer großen Zahl von Kranken mit essentieller Hypertonie und regelmäßig bei Morbus Cushing. Zur Kritik der Methode ist zu sagen, daß es nicht als sicher gelten kann, ob der Stoff, der bei diesem Vorgehen eine Verbreiterung der Nebennierenrinde der infantilen Maus bewirkt, mit dem corticotropen Hormon identisch ist. Wie Kontrolluntersuchungen ergaben, ist er allerdings in dem Blut von Gesunden nicht vorhanden. Als weitgehend spezifischer ist sicher der Test von REISS³ zu bezeichnen, der bei der hypophysektomierten Ratte durchgeführt wird. Nach eigenen Erfahrungen ist die Versuchstier wesentlich unempfindlicher als die infantile Maus, so daß ich bezweifle, ob es mit diesem Test überhaupt möglich ist, den corticotropen Stoff des Hypertonikerserums ohne weitere Verarbeitung nachzuweisen.

Die übrigen glandotropen Hormone und das Prolactin. Das pankreatrope Hormon wurde von ANSELMI⁴ HOFFMANN und HEROLD⁵ in großen Mengen in

Gehaltes der unbekannten Lösung bedarf man wieder einer Dosiswirkungskurve

Die folgende Tabelle 21 zeigt die Mengen oestrogenen bzw. androgenen Substanzen die im Harn vorkommen

Tabelle 21

Art des Materials	Androgene Substanz int E pro Tag	Oestrogene Substanz int E pro Tag
innerharn ¹	63—68	9—12
rauenharn ²	47—66	18—36
avidität	—	10—15000 ME
		600 ME pro Liter Blut
ento adrenales Syndrom	3—34	94—192 RE
	freies Hormon	
rhenoblastom ³	25—30 RE	φ

Abmessen von pathologischen Zuständen und der Gravidität sind diese Über-
langen
roßten
nicht
internationalen Standards zum Vergleich bedient haben sondern mehr oder
eniger willkürlich eigene Einheiten wählten. Bei allen derartigen Untersu-
chungen müssen wir heute um Vergleichsmöglichkeiten zu haben unbedingt
Angaben in internationalen Einheiten fordern. Es ist sicher anzunehmen
daß viele endokrine Störungen, Zyklusanomalien usw. durch Bestimmung der
Hormone im Harn ausgeschiedenen Hormone erkannt werden können. Für
die Beurteilung werden. Es hat sich gezeigt, daß ein Teil im
Harn nicht in freier sondern in gebundener Form vorhanden sind. Nach saurer
Hydrolyse die aber nicht über zu lange Zeit ausgedehnt werden darf, finden
sich weit höhere Hormonmengen. Alle für die Verarbeitung des Harns ange-
gebenen Verfahren enthalten zwei Prinzipien: die Behandlung mit Säure und
die Extraktion der Hormone mit organischen Lösungsmitteln. Von den zahlreich
gegebenen Verfahren⁴ möchte ich an erster Stelle das von GALLAGHER, KOCH
und DOREMAN⁵ empfehlen.

→ 100 ml pro Liter 2 Stunden
* gesaugen 10 Minuten
haste auftreten. Dann

¹ KOCH Ann int Med 11 297 (1937)
² — — — — —
³ — — — — —
⁴ — — — — — 1938) — SIEKKE Z Gynak
⁵ — — — — — Biol & Med 37 440 (1935)
⁶ GALLAGHER, KOCH and DOREMAN
⁷ KOCH Ann int Med 11, 297 (1937)

wird der Harn für 2 Stunden mit Benzol extrahiert. Für diesen Zweck haben GALLAGHER und Mitarbeiter eine besondere Apparatur angegeben, deren Einzelheiten im Original eingesehen werden müssen. Das Benzol wird verdampft und der Rückstand in Äther aufgenommen und mit gesättigter, wässriger Natriumbicarbonatlösung so lange geschüttelt, bis keine Reaktion mehr auftritt. Dann wird der Äther verdampft und der Rückstand in Ätherlösung 10mal mit Natronlauge (10%) geschüttelt. Man nimmt 50 cm Lauge auf 75 cm Äther. Die Alkalibehandlung entfernt etwa 91% der oestrogenen Substanz. Der Äther enthält die androgene Substanz und wird mit Wasser gewaschen und in Öl aufgenommen. Die Natronlauge wird vereimt und nach Ansauern mit der 3fachen Menge Äther 3mal ausgeschüttelt. Der Äther wird gewaschen und ebenfalls in Öl aufgenommen.

Ein weiteres einfaches Verfahren stammt von CHERRY und BERSTED. 1 Liter Harn wird mit 50 cm HCl (31—37%) versetzt und 1 Std gekocht. Mehr Säure oder Lauge nach Kochen und nicht erforderlich. Der Harn wird abgelaßt und mit der gleichen Menge Äther 1 Std in der Schüttelmachine geschüttelt. Die Äther und Harnmischung wird im Scheidetrichter mit 30—50 cm Natriumtaurocholat 10% getrennt. Zur Ätherfraktion kommen 6 cm Serum, dann wird der Äther auf dem Wasserrad verdampft.

Zur Gewinnung des männlichen Hormons geben GALLAGHER und Mitarbeiter noch folgende einfache Methode an. Nach der Adsorption hingegen wird das Hormon im alkalischen Diathomeonerde geschüttelt. Man nimmt 100 g Dicalte oder Superad pro Liter Harn. Der Säuregrad hat keinen Einfluß auf die Adsorption und kann bis zu einem Jahr aufgehoben werden, ohne daß das Hormon geschädigt wird. Die Elution wird durch 3maliges Aufkochen mit 90% Alkohol (1 l pro 500 g) vorgenommen. Die alkoholischen Lösungen werden gesammelt. Der Alkohol verzagt der Rückstand in Äther aufgenommen. Die atherischen Lösungen mit Natriumbicarbonat wie oben behandelt. Die oestrogenen Substanzen werden gesammelt.

Für die Verarbeitung des Blutes auf oestrogene Substanzen werden folgende Methode und GOLDENBERG² oder die Modifikation nach TH. NEUSTÄDTER³ empfohlen. Zum Nachweis des Pregnandiols im Harn haben LEVINE und BROWN eine chemische Methode angegeben, die von H. A. MILLER⁴ erprobt wurde. MILLER gibt eine genaue Beschreibung der Methode, betont aber, daß zu ihrer Ausführung Vertrautsein mit chemischen Arbeiten unerlässlich sei.

Ein einfacheres in jedem Laboratorium durchführbares Verfahren geben MACK und PARKS⁵ an.

Die Methode stellt eine Vereinfachung des GUTERMANNSCHEN Verfahrens [J. Clin. Endocrinol. 4, 262 (1914)] dar unter Verzicht einer vollkommenen Reinigung des Pregnandiols Niederschläge, der noch durch Cholesterin und andere Steroide verunreinigt bleibt.

Reagenzien: Toluol p.a.
Salzsäure 1:10 p.a.
NaOH 0.1 normal
NaOH 2% in Methanol abs.
Aceton p.a.

Ansführung

1. 100 cm Morgenurin werden in einen 500 cm Erlenmeyer Kolben gegossen.
2. 50 cm Toluol 10 cm konz. Salzsäure und 2 Clasperlin werden hinzugefügt.
3. 15 Minuten lang wird der Kolben am Rückflußkühler auf einer Heizplatte erhitzt.
4. Unter der Wasserkühlung wird der Kolben schnell auf Raumtemperatur abgekühlt.
5. Dabei ist Schütteln zur Verhinderung einer Emulsionsbildung zu vermeiden.
6. Die Lösung wird in einen 500 cm Scheidetrichter überführt. Die untere Schicht (Urin) wird verworfen.
7. Die geringe Emulsionsbildung, die nicht berücksichtigt zu werden. Falls sie stärker ist, muß durch Zentrifugieren eine Trennung erreicht werden.
8. 10 cm 0.1 normal NaOH werden im Scheidetrichter dem Toluol zugefügt und vorsichtig umgeschwenkt.
9. Das Natriumhydroxyd setzt sich auf den Boden und wird abgelassen.

¹ CHERRY TH u V J BERSTED, Proc. Soc. exper. Biol. & Med. 40, 683 (1933).
² FRANK u GOLDBERGER, J. Amer. med. Assoc. 90, 376 (1928).
³ NEUSTÄDTER TH, Endocrinol. 20, 679 (1930).
⁴ MILLER H A, Klin. Wochschr. 1910, 1, 318.
⁵ MACK H C u A E PARKS, J. Clin. Endocrinol. 7, 351 (1917).

Aufklärung der chemischen Konstitution der weiblichen Sexualhormone

Aufklärung der chemischen Konstitution des Gelbkörperhormons

1931—1932 Darstellung des ersten Kristalls aus Georger's Extrakt [1931 ALLEN und CORNER FEVOLD und HIRAW FELS und SLOTTA]

1934 Reindarstellung des Gelbkörperhormons unabhängig voneinander durch BUTENANDT und WESTFAL SLOTTA RUSHING und FELS ALLEN und WINTERSTEINER HARTMANN und WETZSTEIN

1934 Aufklärung der chemischen Struktur des Progesterons durch BUTENANDT und FERNHOLZ unabhängig voneinander

1935—1936 Synthese des Progesterons durch DIESCHERL und HANUSCH

Aufklärung der chemischen Konstitution der männlichen Sexualhormone

1934 RUTICKA gelangt die Synthese und endgültige Konstitutionsermittlung des Androstens

1935 LAQUEUR DAVID DIKOROVICH und FREID isolieren aus Hoden eine neue kristallisierte Substanz das Testosteron

1935 Konstitutionsaufklärung des Testosterons durch BUTENANDT und RUTICKA

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen des ganzen Gebietes

Die Hormone des Menschen

LEHMANN, WILHELM & SCHWABERGER, 1934
Die Vitamine und Hormonforschung Vitamine
-stellung Teil 1, 2. Aufl. Leipzig S. Hirzel 1933

Literaturverzeichnis

OLIVEIRA J B DE et SILVA Les nouveaux domaines de l'endocrinologie et les nouvelles conceptions physiologiques du système neuro végétative. *Le tabernaculum Glande a secretion interne Rev franç Endocrin* 16 161 (1938) — PETERS G Die Kolloidproduktion in den Zellen der vegetativen Kerns des Zwischenhirns des Menschen und ihre Beziehungen zu physiologischen und pathologischen Vorgängen im menschlichen Organismus. *Z Neur* 154 331 (1937) — RAAB W Das Hypophysen Zwischenhirnsystem und seine Störungen. *Erg inn Med* 51 125 (1936) — SCHARER E Die Wechselbeziehungen von Hypophyse und Zwischenhirn Wien klin Wochr 1937 I 218 — SCHARER E Die Erklärung der a beinbar pathologischen Zellbilder im Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis. *Z Neur* 146 462 (1933) — SCHARER E u R GATTF Neuere Befunde am Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis des Menschen und die Genfunktions (Internat Kongress f Frauenheilk) Amsterdam 1938 — WESTMANN A u D JAKOBSON Endokrinologische Untersuchungen an Ratten mit durchtrenntem Hypophysenstiel I—III Mitt Acta obstetr. scand (Helsingfors) 18 99 109 115 (1939) — IV—VI Mitt Acta path scand (Kobenh) 15 301 435 445 (1939) — WESTMANN A D JAKOBSON u A HILLAR Über die Bedeutung des Hypophysenzwischenhirnsystems für die Produktion gonadotroper Hormone Mehr Geburtsh u Gyn 116 22 (1943)

Die Krankheiten des Hypophysenzwischenhirnsystems

Die Tumoren der Hypophyse und ihrer Nachbarschaft

Zusammenfassende Darstellungen
BERBLINGER W Die Adenome der Hypophyse. *Nervenztr 1936 H 7 329*
CUSHING H Intrakranielle Tumors. *Handbuch der Neurologie Bd 14 S 219 1936*
McLEAN A J Pituitary Tumors. *Handbuch der Neurologie Bd 14 S 219 1936*

Einzelarbeiten

CUSHING H The Chiasmal Syndrom der Geschwülste der Hypophysengegend. *Strahlenther* 61 241 (1938) — Die Röntgendiagnostik der Hypophysengeschwülste. *Erg Path* 21 121 (1935) — FROBEN J Pathologie der Hypophysengeschwülste der Gegend der Sella turcica. *Strahlenther* 40 445 (1934) — HAAS L Einzelheiten aus der Röntgendiagnostik der Sella turcica. *Strahlenther* 40 465 (1934) — HENDERSON W R The pituitary Adenoma. A follow up study of the surgical results in 333 cases. *Brit J Surg* 26 811 (1939) — KORYLLA K u L H OSMOND Deformation of the Sella turcica by Tumors. *Ann Surg* 101 201 (1935) — LOBECK E Weitere Beobachtungen über die Beziehungen zwischen Netz hautgefäßspinnen und Hypophysentumoren sowie die Genese des Hochdrucks. *Crefier Arch* 144 532 (1944) — MARTIN H O Sella turcica und Konstitution. *Leipzig G Thieme* 1941 — PRZEWY G Klinische Beobachtungen an 80 Fällen von Hypophysengeschwülsten. *Leipzig G Thieme* 1935 — PUCH P et I STUHL Adénomes de l'hypophyse. Aspects radiologiques schematiques de la selle turcique. *Presse med* 1931 II 1131 — SCHLESINGER B Raumbeengende Prozesse der Hypophysenzwischenhirnregion und ihrer Nachbargebiete. *Zbl Neur* 77 81 (1933) — SCHNEIDER J A Sella brücke und Konstitution. *Leipzig G Thieme* 1938 — SCHNEIDER M T F C CUTLER O T BAILEY u W W LACOMBS The chromophobe Adenomas of the pituitary. Pathologic features and response to irradiation based on a study of 81 verified cases. *Amer J Roentgenol* 40 645 (1938) — SCHWARTZ Cu W Tumors of the Hypophysis Cerebri. From a Roentgenologic viewpoint. *Amer J Roentgenol* 40 648 (1938) — SCHWARTZ G E The Bowman Lecture. *Trans ophthalm. Soc* 43 12 (1937) — WILBRAND SÄNDER *Handbuch der Neurologie des Auges Bd 6* 1915

Die Akromegalie

Zusammenfassende Darstellungen

ATKINSON F R Akromegaly. *Monogr Rockefeller Inst med Res* 22 (1927) 1915
CUSHING H u DAVIDOFF *Monogr Rockefeller Inst med Res* 22 (1927) 1915
Einzelarbeiten
ATKINSON F R Akromegaly from a Study of the Literature 1931—1934. *Endokrinol* 17 305 (1936) — Akromegaly. Description of Cases Reported in 1933—1936. *Endokrinol* 20 245 (1938) — The Onset of Akromegaly before fifteen Years of Age. *Brit J Childr Dis* 25 121 (1931) — L. Akromegaly. *Ann et Bull Soc roy med de Gand* 14 168 (1936) — BREWSTER R Über die Verhältnisse des Blutdruckes bei Akromegaly. *Z exper Med* 90 28 (1933) — COCHRAN C u R MASON The Heart in Akromegaly

→ e

—

v e → t

CO DREHO J D u LINS M A ur t J A U S d A O S GADRE H D U d u

Hypophyse r *Rusen* u *h*
Zusammenfassende Darstellungen
LAVOIS u l o l Ein) s b olog ques sur les géants Paris 1904.

F solarl ten

DE GALOK V u L DISTEL R cresce vo sk let erand rungen be hypophysestem
Hochw hu klin Wz lr 193 I 6 8 — LRAI H The Minneapolis Count Ann in Med
10 1909 (1937) — HILSEN D C giant sm J am r m l Assoc 192 544 (1937) —
FR EDEL A Pathol o d v 7 r b und P r nau hese Wz h med Wz hr 1910]

D ilron i

LEICHER FR Akronikr oder I j troph steogustalis Med kl n 192 I 81 —
POSEVITSKY J Ob r eu n f u on Akrom k w ei h i valter E dohnod 2 69 (193)

Hypophyse Zwergst

1

1

Paraph l f udo amos I rbus Lush ag

1

(

e l lous herat on of th P u tary
se u i syn hese Erg an Med u

KESSEL F A Mo m l u l F u C l k ul r kl n d Kase t k den bampden
Hypophysead n t p U d 193
M LANGER VALER C (be d n C u s l n b y m p omenkump ex Frg ian Med u 3,
79 (1910)

Hyporhamphus bleekeri Steadman

Zusammenfassende Darstellungen

LAVOIS u Roy Etudes biologiques sur les léants Paris 1904

Einzelarbeiten

De Alton 2 10

BRUGSCH TH Akromiäre oder Dystrophia osteo genitalis Med Klin 1971 81 —
 POSEVSTEIN J Über einen Fall von Akromiäre im kind-salter Endokriniol 2 203 (1908)

POZEWATSKY J Über einen Fall von Akromiurie im kind-salter Endokrinal 2 203 (1929)

Πυροφύλακες Ζωε γκινχί:

Erg inn Med 48 293 (1940)

Passophila *Putana* *us* *Verbus* *Cash* *ng*

KESSLER F. H. Morbus Cushing. Ein Überblick über Klinik und Kasuistik des basophilen Hypophysenhadenoms. *Erg. inn. Med.* 30: 23 (1936).

VALAGUZZI VALERI C. Über den CUSHING'schen Symptomenkomplex. *Erg. inn. Med.* 30: 29 (1936).

Hypophyseadenoma. Erg. inn. Med. 30: 629 (1936).

VALAGUZZI VALERI C Über den CUSHINGS hen Symptomenkomplex Erg inn Med 88
29 (1940)

GOTTA, H. Das — 153 (1940) — (Krankheit Khr der Blutjodfors Disease of the T

Thyreotoxica klin. Wschr 1941 II, 110

Das Myxödem

Die Hypothyreosen

Zusammenfassende Darstellungen

GAMPER, E., u. H. SCHABFETTER. Das Myxödem und der endemische Kretinismus. Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd 10, Teil VI, S. 192. Berlin Springer 1923

Einzelarbeiten

ALEXANDER, G. Neurologie des Ohres bei Kretinismus und Myxödem. ALEXANDER u. MARBURG. Handb. der Neurologie des Ohres, Bd 3. Berlin u. Wien Urban & Schwarzenberg

myxoedema. Amer J med Sci 202, 435 (1941)

Kyushu-shikoku

Zusammenfassende Darstellungen

• **Linkopff 2837**

Ady Goster Cleveland 1234
Pathologie und Klinik in

Einzelarbeiten

Therapie mit Schilddrüsenhormonen

JOHN A. Therapy mit Schilddrüsenhormon. Fortschr. Ther. 1927 H. 8 - Melbourne

369 — FREUDENBERG, H. [Tetanie Klin Wschr 1937]
 parathyroidism with Dihyd
 WITZKE MEYER Tetanieanst

Die Rolle der Epithelkörperchen bei anderen Krankheiten

Die Thymusdrüse und ihre Krankheiten.

ANZEN H Physiologie und Pathologie des Thymus Eine klinisch experimentelle Studie

Das Inselorgan und seine Krankheiten.

Anatomie

FEYER, H Beiträge zur Histobiologie der LANGERHANSschen Inseln des Menschen mit besonderer Berücksichtigung der Silberzellen und ihrer Beziehung zum Pankreasdiabetes

Vuchowz Arch. 309, 87 (1942). — FERRER, F.: Über diffuse endokrine epitheliale Organe.
Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1939.

Physiology

(3) die einzeln erwähnten Handbücher und zusammenfassenden Darstellungen)

8747, C H Die innere Sekretion des Pankreas. Die Drüsen mit innerer Sekretion,

Journal of Polymer Science 2, 43 (1939)

Die Zuckermangelkrankheit

Zusammenfassende Darstellungen

MEYERHAUS F, u M ECKHART: Über Spontanhypoglykämien. Erg inn Med 55: 278 (1934)

WILDER Klinik und Therapie der Zuckermangelkrankheit Wien Leipzig u. Bern Weid-
mann & Co. 1949

Einselarbeiter

Die Yodennieren und ihre Erkrankungen.

Zusammenfassende Darstellungen

GOLDZIEHER, M. A. *The Adrenal*. New York, 1929.

GRÖFFMAN A. The Adrenaline. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1935.

Reiss M Die Vegetarier (*Österreichs Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere* Erg Werk Bd 3 4 1967 1936

Freeing Time 1936

120 51 753 (1939)

LES SCHLOSSMAIER Handbuch der Kunst

Basel: B. B. Schwabe & Co. 1912.

A. maritimum ssp.

ALBERT L. R. — — — — —
 BACHMANN R
 ESSLON H. A.
 niere u. Beitr. path.
 adre. u. And. int.
 m. u. d. r. b.
 Umbau u. Org.
 Beurteilung, d. r.
 ZWERNER R. L. A study of adrenal cortex morphology. Amer. J. Path. 12: 107 (1936)

Background

Epsilon 444

nielsen best part

សំណុំរឿង ៣៣៣ ២០១៧

marken und ihr b

Einbauvorgang

ZIMMER R L

1000

A study of adrenal cortex morphology. Amer J Path 12: 197 (1936)

*Physiologie**I Nebennierenrinde*

ALPERIN D S T R O W S J — — — — — —

of the adrenal gland in dogs of 10-150 (1934) — ALLEGHORN E W McHENRY G A
McVICAR u D W OVEREND Experimental and clinical studies on adrenal insufficiency
Canad med Assoc J 37 48 (1937) — BRODMANN A The comparative activity of des
oxycorticosterone and other crystalline derivatives and of purified extracts of the adrenal
cortex J of Pharmacol 67 257 (1939) — HARROP G A The water and salt hormone

*Physiologie**II Nebennierenmark**Zusammenfassende Darstellungen*

BAYER G u TH V D WENSE Physiologie des Nebennierenmarkes Zwanglose Abhand-
lungen aus dem Gebiet der inneren Sekretion Bd 6 Leipzig Johann Ambrosius Barth
1938

BLASCHKO H D RICHTER u H SCHLOSARMANN The inactivation of adrenaline J Physiol
90 1 (1937)

GREEN u E RICHTER Biochem J 31 596 (1937)

ROGOFF J M Das Nebennierenmark. Die Drüsen mit innerer Sekretion Wien u Leipzig
1937

Einzelarbeiten

ANVAT F ST HUSZAK J L SVIRBELY u A SZENT GYORGYI The function of the

Hypofunktion der Nebennierenrinde (die Addison'sche Krankheit)

Behandlung der ADDISONschen Krankheit mit Nebennierenrindenhormon Schweiz med Wschr
1940 1940

Hyperfunktion der Nebennierenrinde (das genito-adrenale Syndrom)
Zusammenfassende Darstellungen (a auch Intersexualität)

BROSTER, L. R., CL. ALLEN, H. W. C. VINES, J. PATTERSON, A. W. GREENWOOD, C. F. MARRIAN u. G. C. BUTLER: The Adrenal Cortex and Intersexuality. London: Chapman & Hall, 1938.

SCHWARZ, E.: Die Beziehungen der Nebenniere zum weiblichen Geschlechtsapparat. HALBAN SEITZ: Biologie und Pathologie des Weibes. Bd. 5/IV, S. 897, 1928.

Einzelarbeiten

BROSTER, L. R.: Eight years experience with the adrenal gland. Arch. Surg. 84, 761 (1937). — MASON u. KEPLER: J. biol. Chem. 161, 233 (1945). — MCGAVACK, TH. M.

adrenal gland
nervous
renin
TAYLOR
d. scand.
J. amer.
of bear
Femini
1939

Paragangliome des Nebennierenmarkes

BAUER, J., u. R. LERICHE: Zur Klinik und Therapie des Paraganglioms. Adrenalogische Hochdruckkrisen. Wien. klin. Wschr. 1934 II, 1385. — BISKIND, MEYER u. BEADLER: zit. n. C.

1947 —
Wschr. I
adrenal
Kreislauf
GREEN, J.

1960 (1946) —
Paragangliom
The cases of

J
kh)

(1940) — MCGAVACK, I. H. J. W. Arch. Surg. 84, 761 (1937). — MCGAVACK, I. H. J. W. Arch. Surg. 84, 761 (1937).

Therapie

BAMBERGER, PH. u. W. ZELL: Therapie Z. Kinderheilk. 307 (1933) einer Behandlung der Diphtherie. Wschr. 1937 II, 1177. — BLANCO, A. u.

Therapie mit Stilbenen

Rosen D, Wolf L

J

I

J

J

Die Rolle der Keimdrüsen bei anderen Erkrankungen

ARNOLD D, H HANTEL F HOLZ I JUNKMANN u H MARX Über die Wirkung
des Willkürhormons auf die Keimdrüsen bei der Hypophysektomie D 41 190

I

: I

Die multiple Blutsdrüsenallergie

[s. FALTA im Handbuch der inneren Medizin (s. S. 1290)]

FALTA F, FALTA F, FALTA F, FALTA F, FALTA F, FALTA F, FALTA F, FALTA F, FALTA F, FALTA F

K

M B

KOTU

MEER

(Dort ausführliches Literaturverzeichnis)

Sachverzeichnis

- [illegible]

Jod 145, 185f

— Basedow 178, 189

Jodprophylaxe 212

Kaliumgehalt einzelner Fruchtorten, Tab 293

ektomie 219

Kastrat 310f, 325

Kastration 310, 332

—, Folgen 332

— und ihre Krankheiten 308

—, Krankheiten der — 322

—, Physiologie 310.

Keimdrüsenfunktionsstörungen beim Weib 336

Keimdrüsenimplantationen 350

Keimdrüsenstörungen 53

Kernexkretion 133

Keto O 17 Sterine 91, 297

— bei Hermaphroditismus 340

lung 303

Kindlicher Basedow 180

Klimakterischer Basedow 471 179f

Klimakterium 332, 337

—, Follikelhormonbehandlung 339

— und gonadotropes Hormon 332

— männliches 337

— weibliches 337

Kohlenhydratstoffwechsel (2

— Hormon 31, 36

— bei Nebennierensuffizienz 278

Kollod 43 141 143

—, fuchsinophiles 141

—, gerbsäurefestes 141

Konstitution 9, 10 50

Kontrainsulares Hormon 31

— nach Lucke 37

yreoid

Kretin mit und ohne Kropf 204f.

— s Endemischer Kretinismus

Kretinismus und Kropf, historischer Überblick 391.

Kretinose 204, 211

Kropf s Morbus Basedow.

— s Schilddrüse

Kropfherz 180

Kropfnoxe 210

Kropfproblem 210

Kryptorchismus, Hormonbehandlung 118

Labilität der neuroendokrinen Regulation 9

Lactogenes Hormon 29

Laryngospasmus 236

Latente Tetanie 224

— —, Nachtblindheit bei — 91

— —, pathologische Anatomie 89

— —, Polydaktylie bei — 97

— —, Retinitis pigmentosa bei — 97.

Leydinger'sche Zellen 308f

— —, Hormonbildung 315f

LH 28ff

Lipostatin 31, 33, 38f

Lipolysin 217

Lobus pyramidalis 139

LSH, Nachweis 366

—, Vorkommen im Harn, Tab 367

LTH 35

Lutein, interstitiell zellstimulierendes — 29

Luteinisierungshormon (LH) 30

Luteogan 334

Luteoglandol 334

Luteotropes Hormon 325

Luteotrophin 35

Lutocycin 334

Luxatio bulbi 160

Magersucht 133

— s Anorexia nervosa

Mangelzelle 29

Marmorochenkrankheit (Albers-Schönberg) 254

Maternitätstetanie 243

Medullotropes Hormon 30, 31

Melanoderma 288

Melanophorenhormon 24, 31, 40, 51

—, Antistoffe 51

—, Nachweis 370

Menformon 316

Meningeom 59f, 62

Menstruationstetanie 243

Menstruationszyklus, hormonales Geschehen 326

Merschburger Trias 159

Metakentryn 28

Kristallimplantation 13

Methylthouracil 167f
 M rane und Epithelkorp rle 5
 Mj lsekret on 33
 Moeb uss les Ze hen 16 f
 Mon jodtyros n 144
 Morbus Bas edow 158 1 Off
 Arrhythm v absoluta be 164
 At olog e 177
 — — äußere b had gung 177f
 — — Behandlung 183
 — — v t 117
 — — Ekg be — 103
 — — Ernährung 183
 — — Exophthalmus 108
 — — Gelenkerk ankung n 16
 — — Gew ht abnahme b 1
 — — Grundumsatz be 1
 — — Haarausfall bei 166
 — — Haut bei 166
 — — Herz be — 163
 — — Herzkompensat o be 10
 — — hormonele At olog e 14
 — — Hormonbehand ung 187
 — — und Infekt onkrankhe en 17b
 — — und Inkretdrusen 12
 — — Jodstoffe beel 1
 — — Kohlenhyd atstoff e el 1
 — — konst tut on 17
 — — Korpertemperatur be 1
 — — Kre lauf 164 1 G
 — — Kre laufm ttel 184
 — — Kymogramm b — 167
 — — Leberfunkt on b 166
 — — und Mile 18
 — — Mineralstoffwe l 117f
 — — monosymptom a e l Form 180
 — — nervöse At olog e 14f
 — — paroxysmale Ta hykard e be 164
 — — Pathogenese 174
 — — patl olog be Anatom e 173
 — — Prognose 180
 — — Psy he b — 169
 — — psy h s les Trauma 177
 — — Rhytl musstorang be 14
 — — Pon g nbestrahlung d r S l l d l usc 189
 — — Sanator um aufenthalt be — 181
 — — Sauerstoffe brau l be — 169f
 — — Sed t a 184
 — — spez fus l m-d lament u M Bnal men 18
 — — Symptomstolog e 158
 — — Ta hykard 161
 — — Therap e 180
 — — Tran ncl ret n 167
 — — Vabalvascher Preß ersu l be — 160
 — — Vaso l ab l tat 163
 — — Verdauungorgane be — 16
 — — Verlauf 190

Morbus Basedow v tammbehandlung 18
 — Vorkommen 159
 — Wachstum 167
 — und Wasserhaushalt 171
 — Zent alnervensystem bei — 167f
 Cu b ng 33ff 81ff
 Amenorrhoe bei — 84
 Arte onklog e be — 8
 At olog e 87ff
 — At ologie m Kind salter 89
 — basoj h les Adenon bei — 87
 — Behaarung 86
 — Bluth id bei — 86
 — C ol stringehalt des Blutes be — 84
 — Cl torshypertroj h be — 84
 — Dabet s mellitus be — 83
 — D gnose und D fferent al l agnose 91
 — eos nopl les Adenom bei — 87
 — Fettverte lung be — 89
 — Fas hwirbelbildung 84
 — Foll kuln be — 93
 — Form n 89
 — Glykosurie be — 83
 — Grundumsatz bei — 83
 — Cynäkomast e be — 8
 — Hauptzell nadenom be — 87
 — Hautbes haffenhe t 83
 — Ho hdru k be — 83
 — Hormonbehandlung 118
 — Hypoparathyreo dismus be — 93
 — Intestinaltrakt bei 86
 — Kohlenhydratstoffwe h el be — 83
 — Krankd e tsdauer 91
 — K e lauf be — 83
 — — L b do be — 84
 — Meteor aus bei — 89
 — — Metrorrhag e be — 84
 — — und Morbus Addison 88
 — — N ehenn e enr nd und — 87
 — — N ehenn e enr ndentun oren und — 8
 — — Osteoporen be — 84
 — — und Ovar alt moren 99
 — — Patholog be Anatom e 8 ff
 — — Potenz be — 84
 — — Prognose 90
 — — Iay h be — 86
 — — Rontgenb strahlung be — 99f
 — — Sella bei — 86
 — — spez fus h dyma l e W rkun e be 9
 — — St l et ffauss l dunn be — 83
 — — Str ae be — 8
 — — symptomat s he Therap e 93
 — — Symptomstolog e 89
 — — Therap e 9 f
 — — T desursa be 90
 — — Uryla nüg l be — 86
 — — Verlauf 90
 — — Vorkomme 8
 — — Wasserhaushalt be — 83
 — — Frühl l s Dystrophia ad povera talu
 — — Craves Basedow 19
 — — Pa et 93 934
 Morgagn s S n from 99
 Mulers her C an 308

β Zellen des Inselorgans 262
 — nach Romeis 17
 γ Zellen nach Romeis 17
 — (Romeis) 44
 δ Zellen nach Romeis 17
 ϵ Zellen nach Romeis 17
 Zellhormon 1
 Zentrales Skotom 59
 Zirbeldrüse 133ff
 —, Anatomie 133
 — Gewicht 134
 — und gonadotropes Hormon 136
 —, Historischer Überblick 380
 —, Krankheiten der — 136ff
 — und Liquorsekretion 136
 —, Pathologische Anatomie 137
 —, Physiologie 135
 — und Sexualentwicklung 135 138
 —, Tumoren der — 136
 — und Wachstum 133
 — und Wachstumshormon 136
 Zona fasciculata der Nebennieren 272

— elementares der Pathologie 272
 —
 — 68
 — bei Morbus Addison 268
 —, Pathologische Anatomie 267f
 — bei Schilddrüsenunterfunktion 268
 — Symptomatologie 266
 — Therapie 269
 — Verlauf und Prognose 268
 Zuckerstich 282
 Zungenschilddrüse 140
 Zeckenbildung beim Rind 324
 Zwergwuchs, Historischer Überblick 380
 Zwischenlappen Funktion 50
 Zwischenlappenhormone Tab 31, 40
 Zwitterstoff 313
 Zwitterstoffe 320

Sub No _____	Acc No. _____
--------------	---------------

S M S MEDICAL COLLEGE LIBRARY

DUE DATE SLIP

This book is to be returned on or before the date marked above

A fine of 25 ps will be charged for each day the book is kept overtime